

Université de Montréal

**Conditionnement de l'endothélium de l'artère
pulmonaire par thérapie d'inhalation avant la
circulation extracorporelle**

par

Maxime Laflamme

Département de chirurgie, Institut de cardiologie de Montréal

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des Études Supérieures

en vue de l'obtention du grade de MSc.

en Sciences Biomédicales

Août 2011

© Maxime Laflamme, 2011

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Conditionnement de l'endothélium de l'artère pulmonaire par thérapie
d'inhalation avant la circulation extracorporelle

Présenté par :
Maxime Laflamme

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Éric Troncy D.V., Ph.D., président-rapporteur
Louis P. Perrault M.D., Ph.D., directeur de recherche
André Y. Denault M.D., Ph.D., co-directeur
Christian Ayoub M.D., membre du jury

Résumé

La circulation extracorporelle (CEC) déclenche une réaction inflammatoire systémique, un dommage d'ischémie-reperfusion (I-R) et une dysfonction de l'endothélium dans la circulation pulmonaire. L'hypertension pulmonaire (HTP) est la conséquence de cette cascade de réactions. Cette HTP augmente le travail du ventricule droit et peut causer sa dysfonction, un sevrage difficile de la CEC et une augmentation des besoins de vasopresseurs après la chirurgie cardiaque. L'administration de milrinone et d'époprosténol inhalés a démontré une réduction de la dysfonction endothéliale dans l'artère pulmonaire. Le but de ce travail est d'évaluer différents types de nébulisateur pour l'administration de la milrinone et d'évaluer l'effet du traitement préventif de la combinaison de milrinone et époprosténol inhalés sur les résultats postopératoires en chirurgie cardiaque.

Deux études ont été conduites. Dans la première, trois groupes de porcelets ont été comparés : (1) groupe milrinone avec nébulisateur ultrasonique ; CEC et reperfusion précédées par 2,5 mg de milrinone inhalée, (2) groupe milrinone avec nébulisateur à simple jet ; CEC et reperfusion précédées par 2,5 mg de milrinone inhalée et (3) groupe contrôle ; CEC et reperfusion sans traitement. Durant la procédure, les paramètres hémodynamiques, biochimiques et hématologiques ont été mesurés. Après sacrifice, la relaxation endothélium dépendante de l'artère pulmonaire à l'acétylcholine et à la bradykinine a été étudiée en chambres d'organe. Nous avons noté une amélioration de la relaxation de l'endothélium à la bradykinine et à l'acétylcholine dans le groupe avec inhalation de milrinone avec le nébulisateur ultrasonique.

Dans la deuxième étude, une analyse rétrospective de 60 patients à haut risque chirurgical atteints d'HTP et opérés à l'Institut de Cardiologie de Montréal a été effectuée. Deux groupes ont été comparés : (1) 40 patients ayant reçu la

combinaison de milrinone et d'époprosténol inhalés avant la CEC (groupe traitement) et (2) 20 patients avec des caractéristiques préopératoires n'ayant reçu aucun traitement inhalé avant la CEC (groupe contrôle). Nous avons observé que les besoins en support pharmacologique vasoactif était réduit à 12 heures et à 24 heures postopératoires dans le groupe traitement.

L'utilisation de la nébulisation ultrasonique a un impact favorable sur l'endothélium de l'artère pulmonaire après la CEC lorsque comparée à la nébulisation standard à simple jet. Le traitement préventif des patients atteints d'HTP avec la combinaison de milrinone et d'époprosténol inhalés avant la CEC est associé avec une diminution importante des besoins de support vasoactif aux soins intensifs dans les 24 premières heures après la chirurgie.

Mots-clés : Chirurgie cardiaque, Circulation extracorporelle, Phénomène d'ischémie-reperfusion, Hypertension pulmonaire, Nébulisation, Milrinone, Époprosténol.

Abstract

Cardiopulmonary bypass (CPB) triggers a systemic inflammatory response, an ischemia-reperfusion (I-R) injury and endothelial dysfunction in the pulmonary circulation. Pulmonary hypertension (PH) is a consequence of this insult. The latter increases right ventricle work and may cause difficult separation from cardiopulmonary bypass (CPB) and increased vasoactive requirements after cardiac surgery. Administration of inhaled milrinone or epoprostenol has been shown to reduce endothelial dysfunction in the pulmonary artery. The aim of this work is to evaluate different nebulisators for the administration of milrinone and to evaluate the effect of pre-emptive treatment with inhaled milrinone and epoprostenol on postoperative outcome in cardiac surgery.

Two different studies were done. In the first, three groups of swine were compared: (1) ultrasonic nebulisator inhaled milrinone group; CPB and reperfusion preceded by 2.5 mg inhaled milrinone, (2) simple jet nebulisator inhaled milrinone group; CPB and reperfusion preceded by 2.5 mg inhaled milrinone, and (3) control group; CPB 90 minutes followed by 60 minutes of reperfusion without treatment. During the procedure, hemodynamic, biochemical and hematologic parameters were measured. After sacrifice, pulmonary arterial endothelium-dependent relaxations to acetylcholine and bradykinin were studied in organ chamber experiments. There was a greater improvement in endothelium-dependent relaxations to bradykinin and acetylcholine in the ultrasonic nebuliser inhaled milrinone group compared with the control group and the simple jet nebulisator inhaled milrinone group.

In the second study, a retrospective analysis of 60 high-risk surgical patients with PH operated at the Montreal Heart Institute was conducted. Two groups were compared: (1) 40 patients received both inhaled milrinone and inhaled epoprostenol before CPB (treatment group); (2) 20 patients with equivalent

preoperative data did not receive any inhaled medication before CPB during the same period (control group). Post-operative vasoactive requirement was reduced at 12 hours and 24 hours post-operatively in the treatment group.

Use of ultrasonic nebulisation has a favourable impact on the pulmonary endothelial dysfunction induced by CPB when compared to the simple jet nebulisation traditionally used. Pre-emptive treatment of PH with a combination of inhaled milrinone and epoprostenol prior to CPB was associated with a significant reduction in vasoactive support in the intensive care unit during the first 24 hours after cardiac surgery.

Keywords: Cardiac surgery, Cardiopulmonary bypass, Ischemia-reperfusion phenomenon, Pulmonary hypertension, Nebulisation, Milrinone, Epoprostenol,

Table des matières

Table des matières	vii
Liste des tableaux	ix
Liste des figures	x
Abréviations	xi
Remerciements	xiv
Introduction	15
Chapitre 1 L'endothélium fonctionnel et dysfonctionnel	17
1.1 Rôle de barrière	18
1.2 Régulation du tonus vasculaire	19
1.3 Contrôle de l'hémostase	22
1.4 Régulation de la réaction inflammatoire	23
1.5 Dysfonction endothéliale	23
Chapitre 2 La circulation extracorporelle	25
2.1 La CEC et le poumon	28
2.2 Prévention et traitement du dommage pulmonaire aigu	29
Chapitre 3 Phénomène d'ischémie et de reperfusion	31
3.1 Ischémie-Reperfusion	32
Chapitre 4 Hypertension pulmonaire	35
4.1 Classification et étiologies	36
4.2 Présentation	38
4.3 Traitement	39
4.3.1 Traitements avancés de l'hypertension pulmonaire	39
Chapitre 5 La milrinone	42
Chapitre 6 L'époprosténol	45
Chapitre 7 Traitement par inhalation	47
7.1 Époprosténol inhalé	48
7.2 Milrinone inhalée	49
Chapitre 8 Dysfonction ventriculaire droite	50
Chapitre 9 Séparation difficile de la CEC	52

Chapitre 10 Hypothèses et objectifs	55
Chapitre 11 Article #1	57
Chapitre 12 Article #2	74
Chapitre 13 Discussion	87
5.1 Milrinone en inhalation ou intraveineux	89
5.2 Timing idéal pour la thérapie d'inhalation	89
5.3 L'importance du type de nébulisateur	89
5.4 La combinaison d'agent inhalé	90
5.5 Projet en cours et améliorations futures	91
Conclusion.....	93
Bibliographie	94
Annexes.....	107

Liste des tableaux

Table 1 Preoperative, intraoperative and postoperative characteristics	85
--	----

Liste des figures

Figure 1 Problématique clinique et bases scientifiques du projet	16
Figure 2 Circuit de base de la circulation extracorporelle	26
Figure 3 Phénomène d'ischémie et de reperfusion.....	34
Figure 4 Mécanismes menant à l'hypertension pulmonaire en chirurgie cardiaque.....	37
Figure 5 Cibles pour le traitement de l'hypertension pulmonaire	40
Figure 6 Approche thérapeutique pour l'hypertension pulmonaire.....	41
Figure 7 Hemodynamic Parameters.....	70
Figure 8 Gas Exchanges.....	71
Figure 9 Endothelial Function	73

Abréviations

AA	Acide arachidonique
AaDO ₂	Gradient alvéolo-artériel en oxygène
ACh	Acétylcholine
ACT	<i>Activated clotting time</i>
ADP	Adénosine diphosphate
AMPc	Adénosine monophosphate cyclique
ATP	Adénosine triphosphate
BH ₄	Tétrahydrobioptérine
BK	Bradykinine
cAMP	<i>Cyclic adenosine monophosphate</i>
CE	Cellule endothéliale
CEC	Circulation extra-corporelle
cGMP	<i>Cyclic guanosine monophosphate</i>
CML	Cellules musculaires lisses
CPB	<i>Cardiopulmonary bypass</i>
DC	Débit cardiaque
EDHF	<i>Endothelium-derived hyperpolarizing factor</i>
EDRF	<i>Endothelium-derived relaxing factor</i>
EKG	Electrocardiogramme
eNOS	Endothelial nitric oxide synthase
ET-1	Endothéline-1
FAD	Flavine adénine dinucléotide
FiO ₂	Fraction inspirée en oxygène
FMN	Flavine mononucléotide
g	Gramme
Gi Protein	<i>Gi binding protein</i>
GMPc	Guanosine monophosphate cyclique
Gq Protein	<i>Gq binding protein</i>
HR	<i>Heart rate</i>

HTP	Hypertension pulmonaire
ICAM-1	<i>Interallular cell adhesion molecule-1</i>
iEpo	Epoprosténol inhalé
IL-6	Interleukine 6
IL-8	Interleukine 8
IMil	Milrinone inhalée
INH	<i>Inhaled</i>
iNO	Monoxyde d'azote inhalé
iNOS	<i>Inducible nitric oxide synthase</i>
IP	Prostacycline
I-R	Ischémie-reperfusion
IV	Intraveineux
KCl	Chlorure de potassium
Kg	Kilogramme
KH ₂ PO ₄	Potassium phosphate monobasique
L-NAME	N-nitro-L-arginine
L-NMMA	L-N-monométhyl arginine
LR	<i>Lactate Ringer</i>
LV	<i>Left ventricle</i>
MAP	<i>Mean arterial pressure</i>
MgSO ₄	<i>Magnesium sulfate</i>
MIL	Milrinone
mmHg	Millimètre de mercure
M2	Récepteur muscarinique de type II
MPAP	Pression artérielle pulmonaire moyenne
NaCl	Chlorure de sodium
NaHCO ₃	Bicarbonate de soude
NADPH	Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate
nNOS	<i>Neuronal nitric oxide synthase</i>
NO	<i>Nitric oxide / monoxyde d'azote</i>
NOS	<i>Nitric oxide synthase</i>

O_2^-	<i>Superoxide anion</i>
PaO ₂	Pression partielle artérielle en oxygène
PaCO ₂	Pression partielle artérielle en dioxyde de carbone
PDE ₃₋₅	Phosphodiesterase 3-5
PE	Phényléphrine
PEEP	<i>Positive end-expiratory pressure</i>
PGE ₁	Prostaglandine E ₁
PGH ₂	Prostaglandine H ₂
PGI ₂	Prostaglandine I ₂ ou prostacycline
PG	Prostaglandine
PH	<i>Pulmonary hypertension</i>
Q ou DC	Débit cardiaque
ROS	<i>Reactive oxygen species</i>
RV	<i>Right ventricle</i>
RVP	Résistance vasculaire pulmonaire
SD	<i>Standard deviation</i> / écart-type
SDRA	Syndrome de détresse respiratoire de l'adulte
SEM	<i>Standard error of the mean</i> / erreur-type
SIRS	<i>Systemic inflammatory response syndrome</i>
SMC	<i>Smooth muscle cell</i>
TFPI	Voie de l'inhibition du facteur tissulaire
TNF- α	<i>Tumor necrosing factor alpha</i>
TXA ₂	Thromboxane A ₂
UI	Unité internationale
VD	Ventricule droit
VG	Ventricule gauche
V/Q	Ventilation/Perfusion
w	<i>Wedge</i> (pression capillaire pulmonaire bloquée)

Remerciements

Cette thèse n'aurait pas pu aboutir sans le support de mon entourage. Merci au Dr Perrault de m'avoir fait confiance dans ce projet et de m'avoir fourni l'infrastructure et le financement nécessaire pour mes expériences. Merci au Dr Denault pour ses brillantes idées qui ont permis au projet de s'améliorer en cours de route. Merci à Stéphanie et à Marie-Pierre pour leur assistance au laboratoire. Merci à tous les perfusionnistes qui sont venus au laboratoire pour les expérimentations qui nécessitaient la circulation extracorporelle (CEC), en particulier Thierry Lamarre et Clotilde Hébert Perrault. Merci au Dr. Yan Fen Shi pour les échocardiographies à thorax ouvert et finalement merci à mon épouse, Claudia Collado, pour son soutien constant durant toute cette période de recherche intense et de rédaction.

Introduction

Chaque année dans le monde, 1 à 1,25 millions de patients subissent une chirurgie cardiaque. [1] De ceux-ci, 36000 ont lieu au Canada et 8000 au Québec. Avec le vieillissement de la population et le phénomène des « baby boomers » atteignant maintenant la sixième décennie, de plus en plus de patients nécessitant une chirurgie cardiaque sont âgés de plus de 70 ans. L'âge est un facteur de risque pour la maladie coronarienne et valvulaire. [2] Cette nouvelle clientèle a un taux de comorbidités significatif et présente un plus grand risque de complications postopératoires. [3]

La quasi totalité des chirurgies cardiaques complexes est effectuée à l'aide d'un circuit de circulation extracorporelle (CEC). Le rôle de la CEC est de temporairement remplacer le cœur et les poumons qui sont arrêtés durant la chirurgie. Son rôle est donc de servir de pompe et d'oxygénateur pour transporter du sang oxygéné à tout le corps. La CEC est associée à plusieurs effets néfastes dans tous les organes du corps mais surtout au niveau des poumons, incluant l'hypertension pulmonaire (HTP) avec des impacts négatifs sur la fonction ventriculaire droite. Lorsqu'il y a difficulté au sevrage de la CEC après la chirurgie cardiaque secondairement à la dysfonction sévère du ventricule droit (VD), la mortalité postopératoire varie de 44 à 86%. [4-8]

L'hypertension pulmonaire en chirurgie cardiaque peut être secondaire à plusieurs facteurs. [9] Un des facteurs majeurs est le phénomène d'ischémie et de reperfusion (I-R) au niveau des poumons lors du sevrage de la CEC. Ce phénomène engendre une dysfonction de l'endothélium des artères pulmonaires qui cause une perte de capacité de vasodilatation locale et ultimement une augmentation des résistances vasculaires pulmonaires (RVP). La thérapie par nébulisation est une option thérapeutique intéressante pour contrer ce phénomène comme illustré à la figure 1.

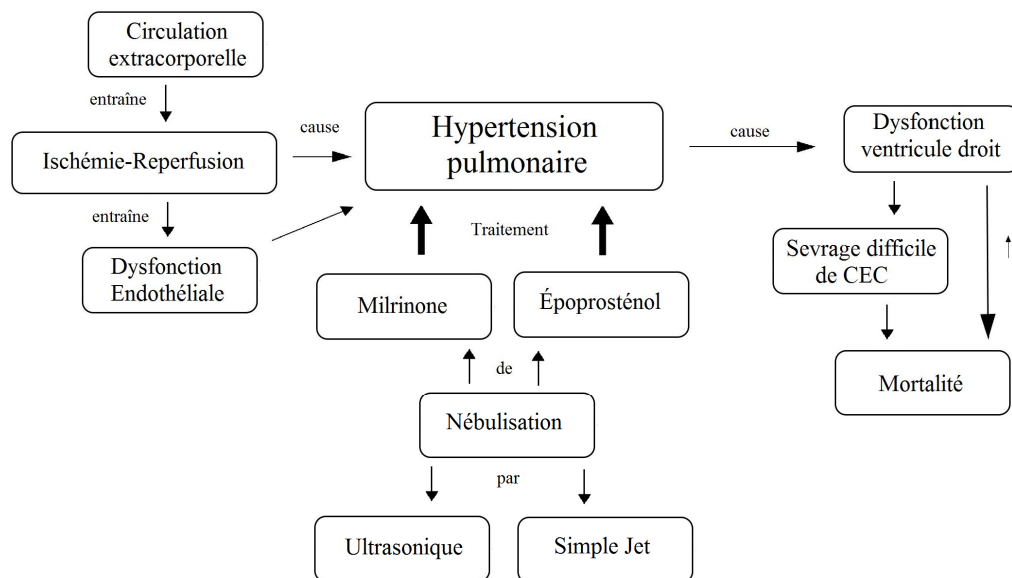


Figure 1 Problématique clinique et bases scientifiques du projet

Chapitre 1 L'endothélium fonctionnel et dysfonctionnel

L'endothélium est une couche monocellulaire qui sépare le compartiment intravasculaire du compartiment extravasculaire. L'endothélium est voué à plusieurs rôles dont le maintien d'une surface non-thrombogène et la perméabilité sélective aux molécules et aux cellules circulantes. Cette perméabilité sélective permet un passage de métabolites et d'hormones de façon passive ou active. Il permet le métabolisme de certaines substances comme la norépinéphrine et les prostanoïdes. L'endothélium peut aussi faciliter ou limiter l'adhérence et la migration de certaines cellules comme les neutrophiles. Il a également une fonction régulatrice sur la prolifération du muscle lisse sous-jacent et sur le tonus vasomoteur des vaisseaux. [10]

Le diabète, le tabagisme, la dyslipidémie et l'hypertension artérielle systémique vont altérer la fonction endothéliale. L'exposition à la CEC peut aussi entraîner une dysfonction endothéliale.

La cellule endothéliale est généralement squameuse et allongée dans la direction du flot sanguin. L'endothélium est composé d'une seule couche cellulaire d'une épaisseur de 0.2 à 0.4 μm qui couvre l'entière surface du lit vasculaire. [11, 12] Voyons en détail certaines de ces fonctions.

1.1 Rôle de barrière

Grâce à des jonctions très petites entre chaque cellule, l'endothélium a une fonction de barrière entre le sang et les tissus adjacents aux vaisseaux sanguins. Plusieurs éléments régulent l'intégrité et la perméabilité de l'endothélium. De ceux-ci, on retrouve les jonctions intercellulaires, les protéines de liaison à la surface des cellules, les charges électrostatiques de la membrane endothéliale et la composition de la membrane basale. Le mécanisme principal d'augmentation de la perméabilité endothéliale s'effectue par l'augmentation de la diffusion des macromolécules à travers les jonctions endothéliales. Ce phénomène est causé par des médiateurs inflammatoires comme la thrombine ou l'histamine. [13]

1.2 Régulation du tonus vasculaire

L'endothélium a aussi un rôle de régulation du tonus vasculaire. Il sécrète des médiateurs influençant l'hémodynamie vasculaire. L'endothélium contribue également à la régulation de la pression artérielle et du flot sanguin en relâchant des substances vasorelaxantes comme le monoxyde d'azote (NO) et la prostacycline (PGI₂) ainsi que des substances vasoconstrictrices. Voyons en détail le rôle de ces acteurs.

1.2.1 Monoxyde d'azote

Le NO est le principal facteur vasorelaxant produit par l'endothélium. La production de NO contribue de façon importante aux relaxations dépendantes de l'endothélium dans les artères isolées de grand calibre, incluant les artères coronaires, systémiques, mésentériques, pulmonaires et cérébrales. En 1980, Furchgott et Zawadzki ont découvert le facteur vasculaire relaxant dérivé de l'endothélium (EDRF) en réponse à l'acétylcholine (Ach). [14] En 1987, ce facteur a été identifié comme étant le NO. [15] Le NO est produit par la conversion de la L-arginine en L-citrulline en présence de nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH), une réaction catalysée par la NO synthase (NOS). Cette enzyme existe sous 3 formes : La NOS endothéliale (eNOS), dans la cellule endothéliale et constitutive produisant de petites quantités de NO. La NOS inductible (iNOS) peut produire de grandes quantités de NO lors d'un processus inflammatoire lorsque stimulée par l'interleukine 1 ou le «tumor necrozing factor alpha» (TNF- α). La troisième isoforme est celle neuronale et est aussi constitutive. Ces enzymes ont toutes besoin de cofacteurs pour leurs activités dont la flavine adénine dinucléotide (FAD), la flavine mononucléotide (FMN), la calmoduline et la tétrahydrobioptérine (BH₄). [16] Les trois isoformes du NOS ont des ressemblances structurales importantes et leur mécanisme catalytique est identique. Les formes neuronale et endothéliale sont constitutives et exprimées dans le système nerveux et dans les cellules endothéliales et les cardiomyocytes respectivement. [17] L'enzyme peut être

inhibée de façon compétitive par le L-N-monométhyl arginine (L-NMMA) et la N-nitro-L-arginine (L-NAME), deux analogues de la L-arginine. La cellule endothéliale (CE) sécrètera du NO seulement après une cascade d'activation stimulée par des facteurs physiques ou chimiques. Les forces de cisaillement causées par l'écoulement du sang dans les vaisseaux sont le facteur principal qui régit la production locale de NO. Les autres stimuli physiques sont l'exercice physique, l'hypoxie chronique et l'insuffisance cardiaque. [18] Le NO a une demi-vie de 3 à 5 secondes. [19] Lorsqu'il est produit par la CE, il diffuse dans les tissus adjacents dont les cellules musculaires lisses (CML) et permet une augmentation de la formation du monophosphate guanosine cyclique (GMPc), [20] ce qui entraîne la prévention de l'entrée du calcium dans les CML et la relaxation vasculaire. [21] En plus, le NO est relâché dans la circulation où il peut inhiber l'adhérence des leucocytes, diminuer la fibrinolyse et inhiber l'adhésion des plaquettes. [22] La perte de la vasodilatation médiée par le NO endothélial est une manifestation précoce de la dysfonction endothéliale. [23]

De nombreux médiateurs neurohumoraux peuvent entraîner la libération du NO par une activation de récepteurs endothéliaux spécifiques. Ces substances endogènes capables de stimuler cette relâche sont soit des hormones circulantes (catécholamines, vasopressine), des autacoïdes générés au niveau de la paroi vasculaire (bradykinine, histamine) ou des médiateurs produits par les plaquettes (sérotonine, adénosine diphosphate [ADP]), ou formés lors de la coagulation (thrombine). [24-28] Les récepteurs pour ces composés sont en relation avec la production du NO par différentes protéines de couplage. Dans les cellules endothéliales porcines, les récepteurs α_2 -adrénergiques, sérotoninergiques et thrombinergiques sont couplés à des protéines G_i sensibles à la toxine de la coqueluche, alors que pour l'ADP et la bradykinine, elles se lient aux récepteurs qui médient la production de NO par l'activation de protéines G_q qui ne sont pas sensibles à la toxine de la coqueluche. [29, 30] Ces protéines G , ainsi que les récepteurs aux agonistes, et les protéines kinases

nécessaires à la transduction du signal sont situées à la surface des cellules endothéliales.

1.2.2 Eicosanoïdes

Le terme eicosanoïde regroupe toutes les prostaglandines (PG), thromboxanes (TX) et leucotriènes formées à partir d'un précurseur, l'acide arachidonique (AA). L'AA sert de substrat à l'enzyme cyclooxygénase pour la formation de PGH₂. La PGH₂ a un effet de vasoconstriction mais elle est plus souvent convertie en PG comme PGD₂, PGE₂, PGF₂, PGI₂ ou TX dépendamment du tissu où il est métabolisé. Par exemple, au niveau de la CE, la PGH₂ est transformé en PGI₂. Lorsque PGI₂ atteint le muscle lisse, elle a un effet de vasodilatation et d'inhibition de l'agrégation plaquettaire. [31]

1.2.3 Facteur hyperpolarisant dérivé de l'endothélium

Plusieurs observations nous indiquent que la libération du NO et d PGI₂ n'expliquent pas complètement la relaxation dépendante de l'endothélium. Le phénomène est relié à l'hyperpolarisation de la CML et de l'endothélium lui-même indépendamment de l'élévation des nucléotides intracellulaires d'où son appellation. [32] Son activité serait reliée à l'ouverture des canaux potassiques au niveau de la CML ou de la CE facilitant ainsi le couplage électrique entre ces dernières. Son relâchement est stimulé par l'étirement pulsatile ou par des agents augmentant le calcium cellulaire. [33] Ses effets biologiques diminuent avec l'âge et l'hypercholestérolémie. [34]

1.2.4 Endothélines

L'endothéline (ET) est un vasoconstricteur puissant. [35] Elle est composée de 21 acides aminés semblables à la safaratoxine (venin de serpent). Découverte en 1988, on la retrouve sous 3 différents isoformes; ET-1, ET-2 et ET-3. [36] La CE peut seulement synthétiser l'ET-1 *via* son précurseur; la preproendotheline qui est convertie par l'enzyme de conversion de l'ET. [37]

La CE libère 75% de l'ET liée à l'albumine vers la CML. Le 25% restant est libéré dans les vaisseaux sanguins. Le niveau d'ET-1 dans le plasma d'un individu sain est donc modeste. L'ET-1 produit son effet en stimulant les récepteurs A et B couplés à une protéine G : ETa et ETb. La CML contient surtout des récepteurs ETa . La stimulation des CML par l'ET-1 induit une vasoconstriction par 2 mécanismes : une augmentation du flot de calcium intracellulaire et l'activation des phospholipases C et A2. [38] La CE possède aussi des récepteurs ETb. Leur stimulation engendre la formation de NO et de PGI₂. Une augmentation de la production de l'ET serait associée à des états pathologiques reliés à la dysfonction endothéliale, telle que l'hypertension artérielle pulmonaire et systémique, l'insuffisance cardiaque et l'athérosclérose. [39, 40] Le rôle de l'ET-1 dans le développement de l'athérosclérose inclut une altération locale du flot sanguin, son effet mitotique sur la CML et la stimulation des molécules d'adhésion et au chimiotactisme des neutrophiles. [38, 41, 42]

1.3 Contrôle de l'hémostase

L'endothélium a un rôle clé dans le contrôle de l'hémostase en ayant un effet sur ses principaux acteurs, soit les plaquettes, les facteurs de coagulation et la fibrinolyse. Lorsque normal, l'endothélium a des effets antiplaquettaires, anticoagulants et fibrinolytiques. Par contre, lorsque dysfonctionnel, il s'installe un état prothrombotique et antifibrinolytique.

1.3.1 Les plaquettes

Normalement, les plaquettes n'interagissent pas avec la CE secondairement à la production de NO et de PGI₂. Le NO a une action de vasorelaxation et inhibe l'adhésion, l'activation, la sécrétion et l'agrégation des plaquettes via un mécanisme dépendant du GMPc. [43] De plus, la PGI₂ cause

aussi une vasorelaxation et inhibe l'agrégation plaquettaire *via* l'activation du récepteur de prostacycline (IP) présent sur ces dernières. [44]

1.3.2 Anticoagulant

Le caillot hémostatique est formé lorsque le fibrinogène est transformé en fibrine. Cette transformation est causée par la thrombine. La thrombine active aussi d'autres enzymes de coagulation, ses cofacteurs ainsi que les plaquettes et les CE. [45] Le système de coagulation est très bien régulé. L'endothélium participe à cette régulation par trois mécanismes anticoagulants : l'héparine-antithrombine, la voie de l'inhibition du facteur tissulaire (TFPI) et l'anticoagulant thrombomoduline-protéine C. [46]

1.4 Régulation de la réaction inflammatoire

L'endothélium est une partie intégrante de la réaction inflammatoire de l'organisme pour se défendre contre une blessure ou une infection. Cette réaction permet la réparation ou le maintien de la structure et de la fonction des vaisseaux de l'organisme. Par contre, l'excès de cette réaction inflammatoire peut mener au dommage tissulaire et même au développement de l'athérosclérose. [47]

1.5 Dysfonction endothéliale

Nous venons de voir les différentes fonctions de l'endothélium. Il est maintenant facile de comprendre toutes les répercussions négatives se produisant lorsque cet endothélium devient dysfonctionnel. La dysfonction se manifeste par une chute de la synthèse et sécrétion de NO, avec une diminution de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et des vasodilatations dépendantes de l'endothélium. L'expression accrue de molécules d'adhésion et la sécrétion de facteurs de croissance sont d'autres manifestations caractéristiques de

l'endothélium dysfonctionnel. L'athérosclérose est une des causes (ou des conséquences) importantes de dysfonctionnement endothélial qui résulte de la combinaison de plusieurs facteurs de risques individuels ayant un effet néfaste cumulatif. Les principaux facteurs de risques connus de l'athérosclérose sont l'âge, l'hypercholestérolémie, l'hypertension artérielle systémique, le diabète, le tabagisme et la prédisposition génétique à cette maladie. Cette combinaison favorise un état oxydatif élevé favorisant l'adhésion et la migration des monocytes dans l'espace subendothélial, la transformation en macrophages et finalement, la naissance de cellules spumeuses «*foam cell*»). Ces cellules spumeuses formées de lipides vont favoriser éventuellement le développement de plaques, lésions typiques de l'athérosclérose.

En résumé, plusieurs mécanismes peuvent mener à un endothélium dysfonctionnel. Le dommage initial peut être de nature oxydative, ischémique ou physique. Ces altérations mènent à un débalancement de l'équilibre vasoconstricteur et vasodilatateur, une perte des propriétés antithrombogènes et une sécrétion de facteurs de croissance qui stimuleront la prolifération et la migration des CML. Un des facteurs uniques en chirurgie cardiaque de dysfonction endothéliale est la CEC.

Chapitre 2 La circulation extracorporelle

Le Dr Gibbon Jr a été le premier à suggérer l'association de la CEC avec un oxygénateur en chirurgie cardiaque (figure 2). Il a initialement réussi avec cette assistance à fermer une communication interauriculaire chez une jeune dame en 1953. [48]

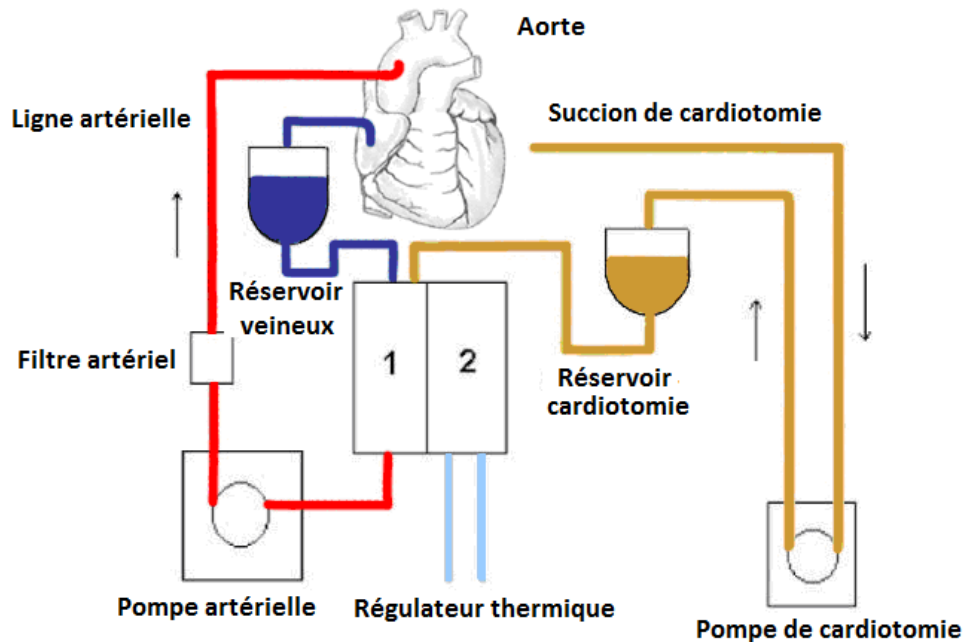


Figure 2 Circuit de base de la circulation extracorporelle

1 : Oxygénateur, 2 : Régulateur thermique

La pompe à rouleau en association avec une tubulure flexible est maintenant le système de choix pour supporter la circulation sanguine. La reconnaissance des effets néfastes de la CEC a mené à un effort pour fabriquer des surfaces plus biocompatibles comme des surfaces enduites d'héparine. [49]

L'exposition des éléments figurés du sang aux surfaces synthétiques de la CEC provoque une séquence de réactions délétères comme l'activation du système enzymatique plasmatique, la production de substances vasoactives, la dénaturation de protéines et l'introduction de matériel étranger. [50, 51] La réponse inflammatoire déclenchée par la CEC provoque une série de

changement hématologiques et immunologiques ainsi qu'une dysfonction d'organe dite de post-reperfusion et ce surtout au niveau des poumons, des reins et du système nerveux central. [52-54]

Les effets néfastes de la CEC sur l'hémostase sont évidents lorsqu'il n'y a pas d'anticoagulation systémique. Une thrombose massive du système extracorporel se produirait sans l'utilisation d'une héparinothérapie thérapeutique, c'est-à-dire une héparinisation de 3-4 mg/kg pour atteindre un temps de coagulation activé (ACT) de plus de 480 secondes. Malgré les progrès dans la CEC, une fraction considérable de patients souffre de saignements importants et nécessite une réexploration chirurgicale ou une transfusion de produits sanguins après une procédure. La surface non-endothélialisée de la CEC est grandement responsable des phénomènes hématologiques et inflammatoires observés après la CEC. La surface non physiologique active les plaquettes et initie une séquence d'événements activant la cascade fibrinolytique. De plus, la dilution et la consommation des facteurs de coagulation entraînent une baisse importante de ces derniers. [55]

La chirurgie cardiaque et la CEC entraînent l'activation de la cascade inflammatoire. Les portions humorales et cellulaires du système immunitaire sont activées et permettent la perpétuation de la réponse inflammatoire. L'activation du complément a un rôle important dans la cascade inflammatoire et permet, par la régulation des molécules d'adhésion sélectine E et des molécules d'adhésion intracellulaires 1 (ICAM-1), une augmentation de la perméabilité et de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium vasculaire. [56]

Une grande portion de la morbidité durant et après la chirurgie cardiaque est due à la réaction dite de syndrome de réponse inflammatoire systémique. Les poumons et le cerveau, et moindrement les reins et le système splanchnique sont tous atteints par cette réaction inflammatoire. La fonction cardiaque semble aussi affectée par cette réaction par l'augmentation des cytokines après l'utilisation de la CEC. [57] L'atteinte pulmonaire par la CEC est le sujet principal de cette thèse.

2.1 La CEC et le poumon

La dysfonction pulmonaire préopératoire ou peropératoire augmente significativement la morbidité après la chirurgie cardiaque. [58] La réaction inflammatoire causée par la CEC est responsable du relâchement de radicaux libres, de protéases, de leukotriènes et d'autres cytokines responsables de l'augmentation du gradient alvéoloartériel en oxygène. [59]

Après la CEC, la fonction pulmonaire chez les patients est toujours altérée. Les perturbations vont de l'atélectasie microscopique sans aucune conséquence clinique au syndrome de détresse respiratoire de l'adulte (SDRA). L'atteinte pulmonaire aigue post-CEC avec œdème pulmonaire non cardiogénique est rare, mais peut entraîner des complications menant au décès. [60-64] Ce syndrome de dysfonction pulmonaire après la CEC est reconnu comme le « pump lung ». Sa morphologie est la même que l'ARDS avec des dommages diffus au niveau de l'endothélium et des pneumocytes. [65, 66]

L'œdème pulmonaire non cardiogénique résulte d'une augmentation de la perméabilité capillaire avec passage du liquide dans l'espace alvéolaire. On peut le différencier de l'œdème pulmonaire cardiogénique par la valeur de la pression dans l'oreillette gauche. Cette dernière est estimée par la pression capillaire pulmonaire bloquée. Cette dernière demeure normale (< 10 mmHg) et la concentration de protéines est augmentée dans le liquide alvéolaire en présence d'un œdème pulmonaire non cardiogénique.

Le facteur déclenchant des dommages pulmonaires post CEC est le contact et l'activation entre le sang et le circuit extracorporel. Il y a initialement activation de facteur procoagulant circulant. Le facteur VII active la voie intrinsèque de la cascade de la coagulation, la fibrinolyse et l'activation du complément. C'est l'activation de ce dernier qui initie la cascade inflammatoire. En effet, l'exposition des leucocytes à l'anaphylatoxine du complément entraîne leurs activations et ceux-ci adhèrent à l'endothélium et entre eux. La résultante

est un blocage du flot sanguin par embolisation capillaire. [67] Ces neutrophiles activés dégranulent et relâchent des radicaux libres et des enzymes protéolytiques qui endommagent l'endothélium. [68-72] La conséquence ultime est une augmentation de la perméabilité capillaire.

La CEC stimule aussi les leucocytes à relâcher des cytokines dont le TNF- α , l'IL-6 et l'IL-8. Ces dernières exacerbent la réponse inflammatoire en augmentant l'adhérence des neutrophiles et leur accumulation intra parenchymateuse. [73]

Le poumon normal a un rôle important dans la synthèse de l'angiotensine II, de la PGI₂ et de l'endothéline I. L'endothéline I est un vasoconstricteur puissant relâché dans la circulation lorsqu'il y a dommage endothélial et elle est impliquée dans le développement de l'hypertension pulmonaire après la CEC. [74, 75] Cette augmentation de la pression artérielle pulmonaire après la CEC est la conséquence de la réduction de la production de NO elle-même due à la dysfonction endothéliale. [76-78]

2.2 Prévention et traitement du dommage pulmonaire aigu

Plusieurs modifications au niveau du circuit de la CEC ont été introduites pour diminuer la réaction inflammatoire de la CEC. Des circuits enduits d'héparine augmentent la biocompatibilité et limitent l'activation des neutrophiles et donc des médiateurs inflammatoires sont relâchés par ces derniers. [79-83] Le circuit enduit à l'héparine a permis l'amélioration de certains paramètres après la CEC dont les RVP, la compliance pulmonaire, la fraction de shunt et l'oxygénation. Les oxygénateurs ont aussi évolué, les oxygénateurs à bulles ont été remplacés par des oxygénateurs à membrane qui théoriquement, diminuent le dommage aux composantes du sang. Par contre, leurs utilisations n'ont démontré aucune différence au niveau de la durée de ventilation, du temps de séjour aux soins intensifs ou de la mortalité. [84, 85]

L'hémofiltration est un moyen d'enlever du liquide et des particules de bas poids moléculaire du plasma. Son utilisation durant la CEC peut atténuer la réaction inflammatoire en filtrant certaines des substances qui causent des dommages pulmonaires. [86] L'endothéline 1 est un de ces facteurs hémofiltrés, pouvant ainsi diminuer la sévérité de l'hypertension pulmonaire après la CEC. [86-88] L'hémofiltration s'est montrée plus efficace que le placebo ou l'utilisation de stéroïdes pour diminuer le temps d'intubation dans une étude randomisée. [89]

Les leucocytes ont un rôle essentiel dans la réaction inflammatoire. La filtration leucocytaire a été proposée afin de diminuer l'atteinte pulmonaire. Malheureusement, les études sont contradictoires quant au bénéfice de cette technique. [90] Les corticostéroïdes atténuent la réaction inflammatoire en diminuant la concentration des cytokines, l'activation et l'adhésion des neutrophiles, et l'activation du complément. À nouveau, malgré les avantages théoriques et biochimiques, l'utilisation des corticostéroïdes ne s'est pas traduite par des effets bénéfiques au niveau clinique. [89, 91]

L'aprotinine est un inhibiteur de protéase sérique qui, lorsqu' administré durant la chirurgie cardiaque avec la CEC diminue les saignements causés par la fibrinolyse et la dysfonction plaquettaire. [92] Cette molécule diminue aussi la réponse inflammatoire due à l'activation de contact des produits du sang. Son administration diminue les niveaux d'IL-8, l'accumulation de neutrophiles, le relâchement de TNF- α et des molécules d'adhésion des neutrophiles. [93, 94] Ces avantages se traduisent par une diminution de l'œdème pulmonaire et une augmentation de la compliance pulmonaire. [95-97] Par contre, des analyses prospective et rétrospective ont démontré une association de l'aprotinine avec l'augmentation de l'incidence d'insuffisance rénale, d'accident cérébro-vasculaire et de mortalité. [98, 99]

Chapitre 3 Phénomène d'ischémie et de reperfusion

Lorsque la CEC est débutée, le sang pauvre en oxygène de l'oreillette droite est dévié pour être oxygéné et retourné vers l'aorte. Lorsque l'aorte est clampée durant la chirurgie, le cœur est exclu de la circulation et par conséquent non perfusé. Le cœur est arrêté à l'aide d'une solution de cardioplégie afin de diminuer son métabolisme et réduire le déséquilibre énergétique et l'ischémie. Les poumons pour leurs parts, sont exclus de la circulation pulmonaire. Leur perfusion est limitée par les artères bronchiques durant la CEC. Ils sont par conséquent aussi susceptibles à l'ischémie. Ce phénomène en soit n'est pas très néfaste lorsque limité dans le temps. Par contre, lorsque la CEC est sevrée, la circulation reprend dans les poumons. Cette étape constitue la phase de reperfusion. Ce phénomène d'ischémie-reperfusion cause des dommages dont nous allons en discuter la physiopathologie.

3.1 Ischémie-Reperfusion

L'ischémie-reperfusion est un phénomène bien connu et fréquent en cardiologie. En effet, il y a ischémie lorsqu'une artère coronaire est obstruée par une plaque d'athérosclérose. La reperfusion est réalisée lorsque le cardiologue déploie une endoprothèse pour ramener le flot dans la coronaire. Ce phénomène est très semblable avec les poumons en chirurgie cardiaque lorsque la CEC est utilisée.

La reperfusion est définie comme le dommage causé par la restauration du flot sanguin. [100] Plusieurs médiateurs sont responsables de ce phénomène (figure 3). L'un d'entre eux se nomme le paradoxe de l'oxygène. La reperfusion des tissus ischémiques génère un stress oxydatif néfaste en soi. [101] Dans le myocarde, la reoxygénation génère une quantité de dommages qui excède celui de l'ischémie seule. Le stress oxydatif durant la reperfusion diminue la biodisponibilité du NO, diminuant ainsi ses effets bénéfiques soit l'inhibition de l'accumulation de neutrophiles, l'inactivation des radicaux libres et l'augmentation du flot sanguin. [102] Deuxièmement, survient le paradoxe du

calcium. Lors de la reperfusion, il y a une augmentation rapide du calcium intracellulaire causée par la dysfonction du réticulum endoplasmique secondaire au dommage oxydatif. [100] Ce dernier entraîne une incapacité cellulaire à gérer le calcium. Troisièmement survient le paradoxe du pH. Le retour rapide d'un milieu physiologique durant la reperfusion crée un phénomène de lavement de l'acide lactique et active les échangeurs ioniques sodium-hydrogène et sodium-bicarbonate et contribue au dommage de reperfusion. [103] Finalement, lors de la reperfusion, il y a relâchement de substances chimiotactiques pour les neutrophiles qui causent un encombrement vasculaire et le relâchement d'enzymes de dégradation et de radicaux libres qui cause un « no reflow phenomenon ». [104] La figure 3 résume le phénomène d'ischémie reperfusion.

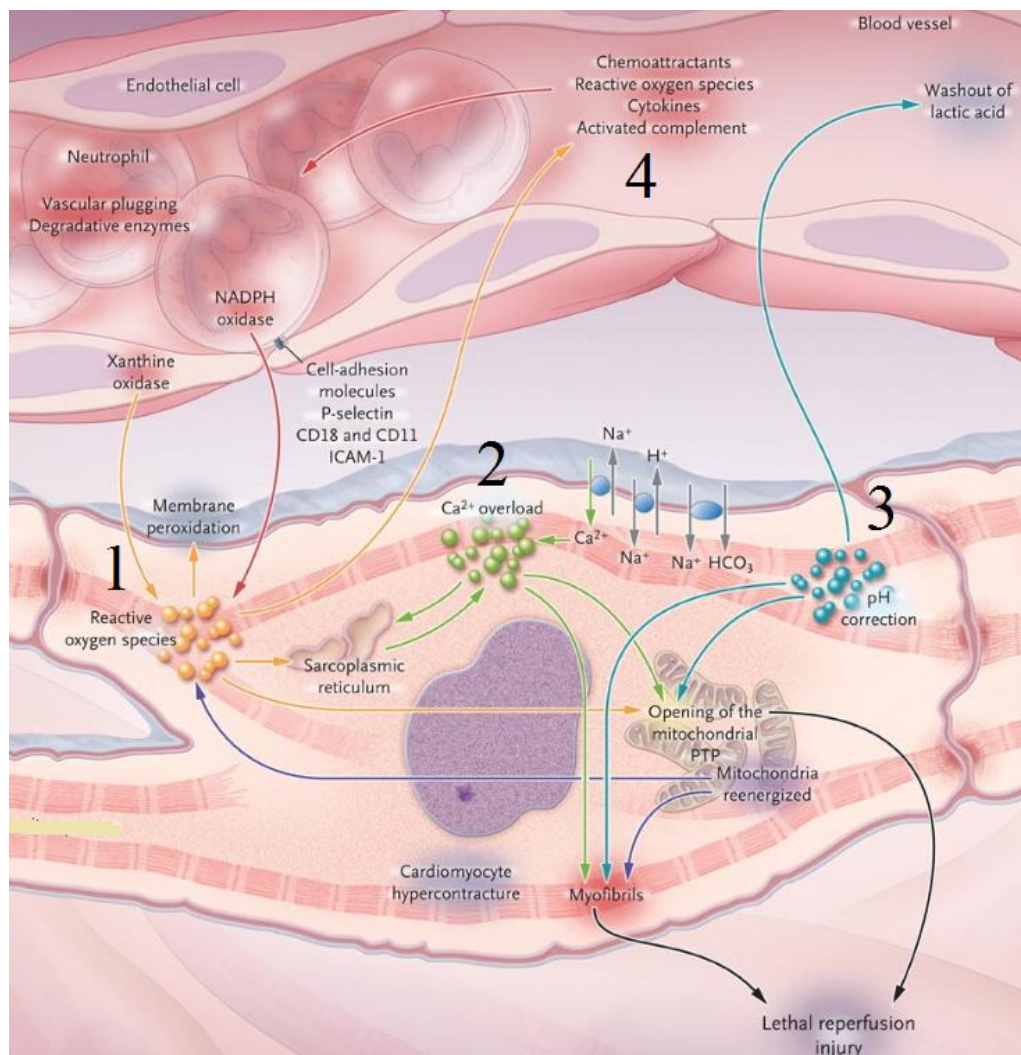


Figure 3 Phénomène d'ischémie et de reperfusion

1 : Paradoxe de l'oxygène

2 : Paradoxe du calcium

3 : Paradoxe du pH

4 : Relâchement de substances chimiotactiques

[105]

Chapitre 4 Hypertension pulmonaire

L'hypertension pulmonaire (HTP) est caractérisée par une augmentation de la pression pulmonaire artérielle et peut secondairement causer de la dysfonction ventriculaire droite. La définition de l'HTP est basée sur les mesures prises lors du cathétérisme cardiaque du cœur droit. Elle est définie comme étant une pression moyenne de l'artère pulmonaire de plus de 25 mm de Hg au repos. [106] En chirurgie cardiaque, le diagnostic d'HTP est posé avant la chirurgie lorsque le patient est éveillé. L'information est obtenue soit par un cathétérisme préopératoire soit par un estimé à l'échographie transthoracique *via* l'équation de Bernoulli lorsqu'il y a insuffisance tricuspideenne.

Lorsque le patient est sous anesthésie générale, une diminution des pressions systémiques et pulmonaires est observée. La pression pulmonaire est donc sous-estimée. Par contre, le ratio entre les pressions moyennes systémiques et pulmonaires (MAP/MPAP) demeure constant après l'anesthésie. Ce ratio diminué semble donc être un des estimateurs les plus fiables de la sévérité de l'HTP. [107]

4.1 Classification et étiologies

Classiquement, l'HTP était classée en primaire (idiopathique) ou secondaire. Cette classification est devenue désuète et l'Organisation mondiale de la Santé a adopté récemment une nouvelle classification basée sur son mécanisme physiopathologique. [108] Il y a 5 groupes : 1) HTP artérielle, 2) HTP causée par une maladie cardiaque (ou post-capillaire), 3) HTP causée par une maladie pulmonaire, 4) HTP causée par une maladie thromboembolique chronique, 5) HTP avec mécanismes multifactoriels mal caractérisés.

La dysfonction de l'endothélium pulmonaire est responsable au moins en partie de l'HTP. En effet, la production de NO et de PGI₂ au sein de la circulation pulmonaire de patients atteints est diminuée et, de plus, on note une augmentation de la sécrétion d'endothéline. [109-111] Ces perturbations physiologiques mènent à un remodelage progressif et à une fibrose du lit

vasculaire pulmonaire, mais il est difficile d'établir laquelle des entités, la dysfonction endothéliale ou l'HTP, survient en premier.

La clientèle de chirurgie cardiaque se présente plus souvent avec une HTP du groupe 2 ou post-capillaire. Toutefois à l'intérieur de ce groupe, les étiologies sont nombreuses; maladies valvulaires, insuffisance ventriculaire gauche, phénomène I-R pulmonaire, administration de protamine, hypoxie, hypercarbie, ventilation mécanique, et compression mécanique tel qu'illustré à la figure 4.

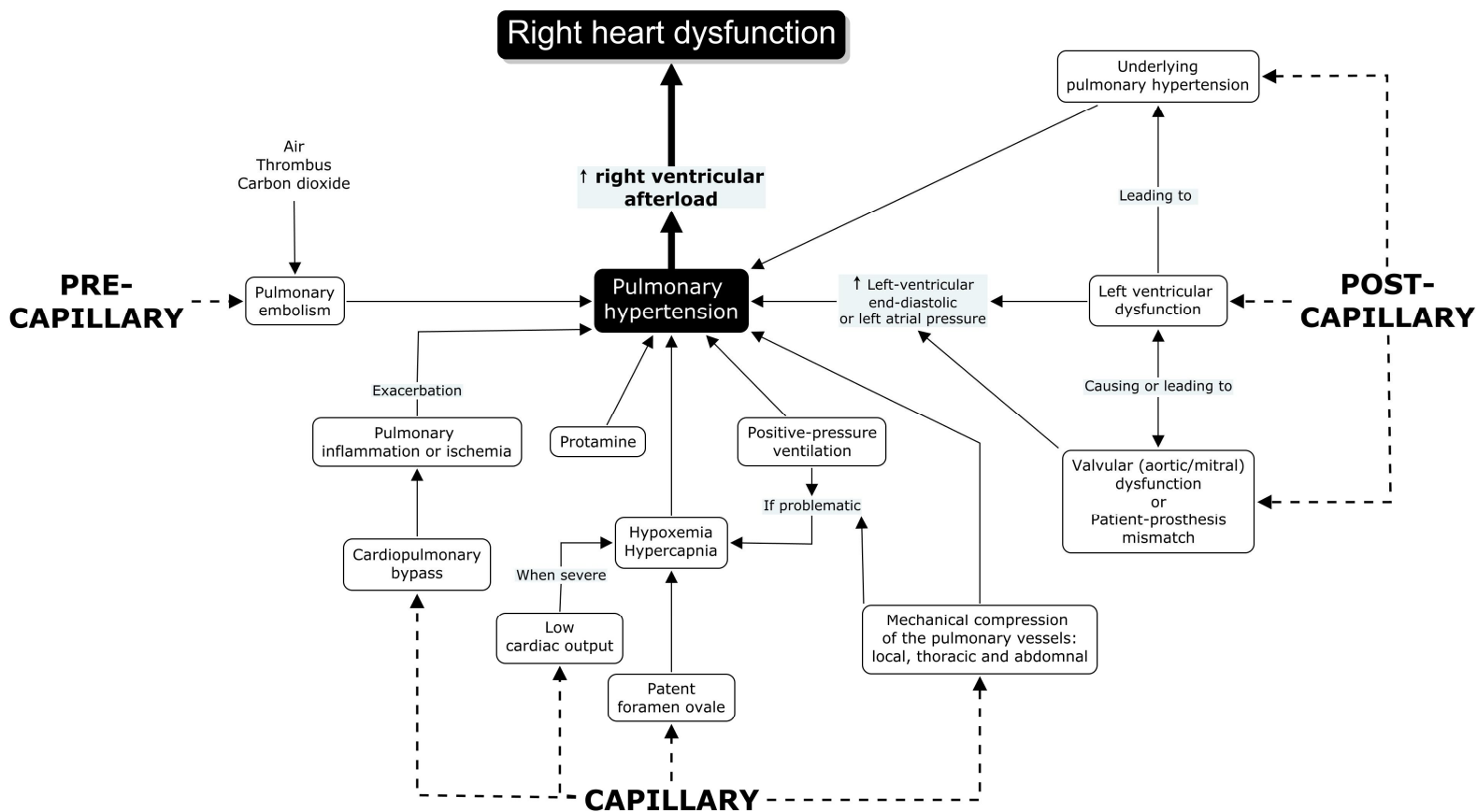


Figure 4 Mécanismes menant à l'hypertension pulmonaire en chirurgie cardiaque

Courtoisie de Anh Nguyen *et al.* A Pathophysiological Approach to Understanding Pulmonary Hypertension in Cardiac Surgery

L'HTP causée par une maladie cardiaque est secondaire à l'hypertension dans l'oreillette gauche (réflétée par une augmentation de la pression capillaire pulmonaire bloquée). Cette dernière s'accompagne d'une augmentation compensatrice de la pression dans l'artère pulmonaire afin de maintenir un flot dans le lit pulmonaire. Les autres causes de l'augmentation de la pression dans l'oreillette gauche sont la dysfonction systolique et diastolique du ventricule gauche, les maladies valvulaires mitrale et aortique, les cardiomyopathies restrictives, la péricardite constrictive et le myxome de l'oreillette gauche. [112] Ainsi, le changement de flot pulmonaire par une anomalie cardiaque comme un shunt, les hausses de la résistance pulmonaire par vasoconstriction hypoxique lors de maladies pulmonaires obstructives chroniques et la hausse de la pression veineuse pulmonaire, comme dans la sténose mitrale, peuvent engendrer l'HTP secondaire. Le ventricule droit ne peut normalement pas développer des pressions systoliques de 40 à 50 mmHg, mais avec l'augmentation chronique des résistances, il peut soutenir des pressions systoliques qui atteignent 100 mmHg. Lorsque la capacité d'adaptation du ventricule droit est dépassée, ce dernier se dilate et le patient devient très symptomatique ce qui coïncide avec une atteinte irréversible des vaisseaux pulmonaires.

4.2 Présentation

Les manifestations cliniques de l'HTP ne sont pas toujours claires car elles peuvent être masquées par les symptômes de la cause sous-jacente. La plupart des patients se présentent avec de la dyspnée à l'effort, de la léthargie et de la fatigue. [113] Ces symptômes sont secondaires à l'incapacité d'augmenter le débit cardiaque lors d'un exercice. Lorsque l'HTP progresse et que la dysfonction ventriculaire droite s'installe, les patients peuvent se plaindre d'angine, de syncope et d'œdème des membres inférieurs. L'angine est causée par un état d'hypoperfusion sous-endocardique secondaire à une augmentation

du stress pariétal ventriculaire qui augmente la demande en oxygène. La congestion hépatique peut causer des douleurs abdominales à l'hypocondre droit et de l'inappétence.

4.3 Traitement

Le traitement de l'HTP consiste en la détermination de sa cause sous-jacente. Elle doit être traitée rapidement car l'évolution naturelle de la maladie est associée à un mauvais pronostic. De plus la forme avancée de la maladie est irréversible et ne répond pas aux traitements. En plus du traitement de la cause sous-jacente, certaines thérapies de base ont démontré un bénéfice dans le traitement de l'HTP. Les diurétiques peuvent aider à traiter la congestion hépatique et l'œdème périphérique causés par la rétention liquidienne. [114] Ils doivent être utilisés avec parcimonie pour éviter de diminuer le débit cardiaque. L'administration continue d'oxygène est un traitement bien établi lorsqu'il y a une composante hypoxémique à l'HTP. [114, 115] L'anticoagulation est également un traitement accepté puisque les patients ayant de l'HTP sont à risque de thrombose intrapulmonaire ou de thromboembolie secondaire à la stase du flot sanguin pulmonaire, des cavités cardiaques dilatées, de la stase veineuse et de leur mode de vie sédentaire. [116] La digitale peut avoir des effets bénéfiques dans le traitement de l'HTP en améliorant la fonction ventriculaire et en contrôlant la fréquence cardiaque des patients souffrant de tachycardie supra-ventriculaire. [117] Finalement, l'entraînement physique est bénéfique chez les patients atteints d'HTP. [118]

4.3.1 Traitements avancés de l'hypertension pulmonaire

Les traitements avancés de l'HTP se distinguent par le fait qu'ils n'agissent ni sur les causes sous-jacentes ni sur les conséquences de l'HTP, mais bien sur l'hypertension dans le lit vasculaire pulmonaire proprement dit.

Ils sont complémentaires aux autres traitements. Les approches thérapeutiques et les cibles de traitement de l'HTP sont illustrées aux figures 5 et 6.

La compréhension des mécanismes fondamentaux impliqués dans la pathophysiologie de l'HTPa permis le développement de traitements pharmacologiques pour prévenir ou traiter HTP. Les mécanismes connus impliquent le NO, la PGI₂, l'endothéline-1 et la sérotonine. Le NO et la PGI₂ sont des vasodilatateurs endogènes produits par l'endothélium vasculaire pulmonaire. L'endothéline-1 est un peptide vasoconstricteur endogène produit par l'endothélium vasculaire et joue un rôle dans la vasoconstriction pulmonaire et dans la prolifération des muscles lisses. Le neurotransmetteur sérotonine est aussi impliqué dans la régulation du tonus vasculaire pulmonaire. Un déséquilibre entre ces mécanismes de régulation peut conduire à la vasoconstriction et au remodelage vasculaire et potentiellement mener à HTP.

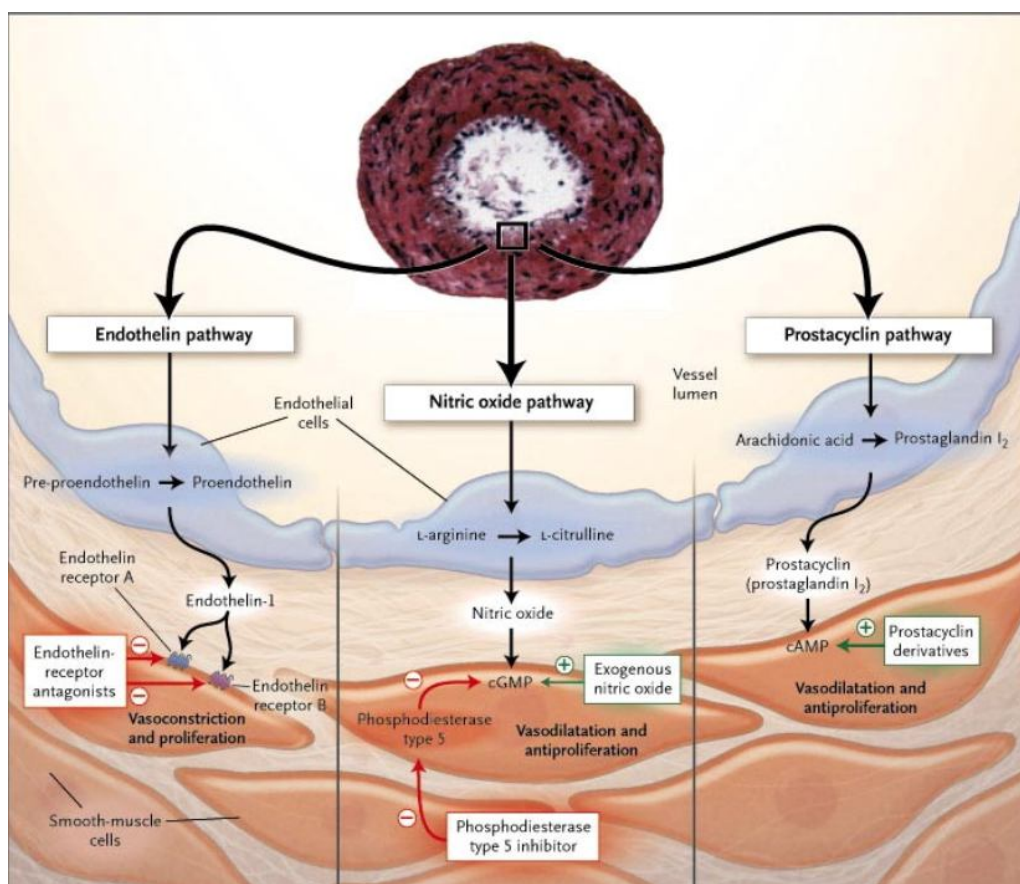


Figure 5 Cibles pour le traitement de l'hypertension pulmonaire

Tiré de N Engl J Med 2004;351:1425-36.

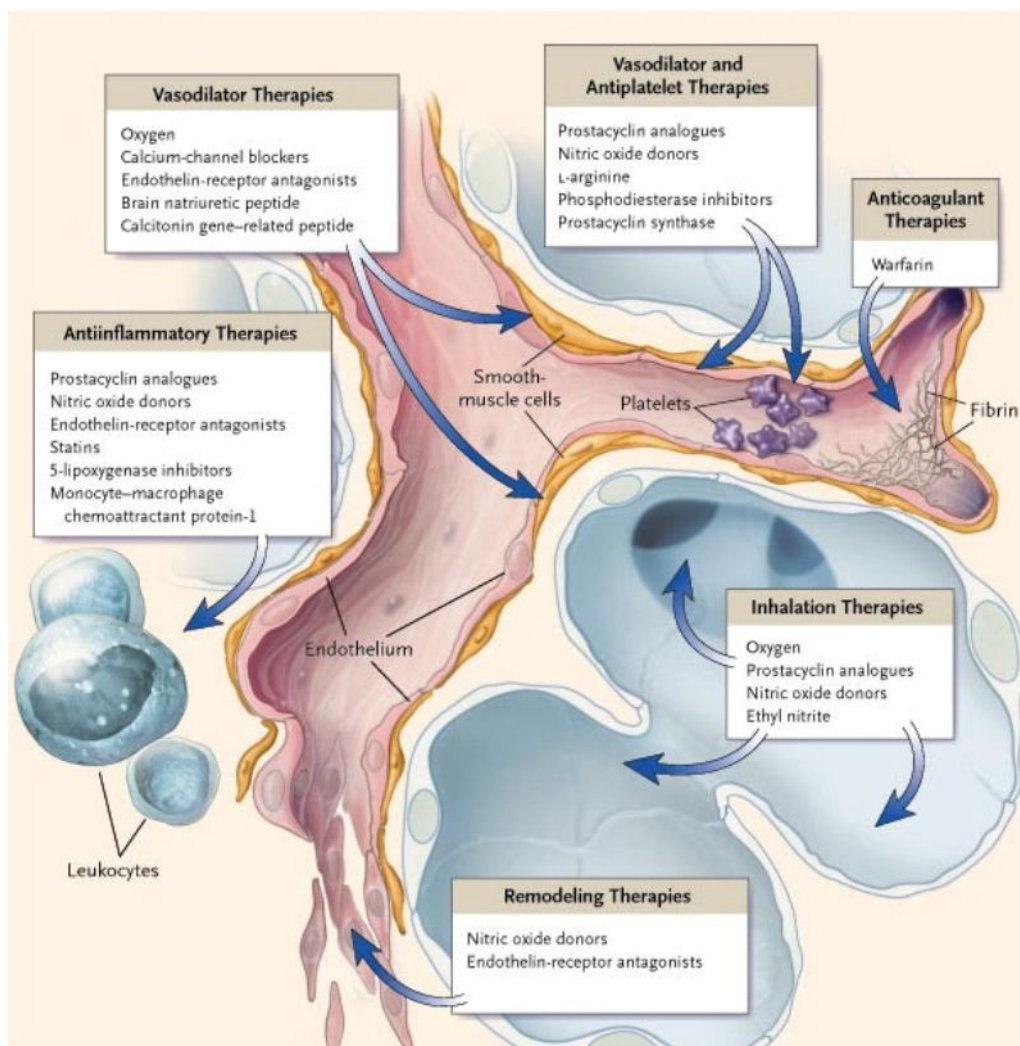


Figure 6 Approche thérapeutique pour l'hypertension pulmonaire

Tiré de N Engl J Med 2004;351:1655-65

Chapitre 5 La milrinone

La milrinone est un inhibiteur de la phosphodiesterase type III qui augmente la concentration intracellulaire du monophosphate d'adénosine cyclique (AMPc) dans les myocytes et dans les CML vasculaires. [119] Lorsqu'utilisé par voie intraveineuse, ses effets sont la vasodilatation pulmonaire, la vasodilatation systémique et l'inotropie positive indépendamment des récepteurs bêta-1 adénergiques. En chirurgie cardiaque, la milrinone est plus efficace que le placebo pour faciliter le sevrage de la CEC [120] et est utilisée fréquemment pour améliorer l'index cardiaque lors de la dysfonction ventriculaire gauche et le syndrome de bas débit cardiaque après la CEC. [121, 122] Par contre, la milrinone intraveineuse est associée avec de l'hypotension systémique qui augmente le besoin de support aminergique. [123] De plus, dans la plus grande étude randomisée et contrôlée étudiant l'utilisation de milrinone dans une unité de soins coronariens (OPTIME-CHF), aucun bénéfice chez les patients atteints de cardiomyopathie ischémique n'a été observé. [124] Dans une autre étude randomisée sur l'effet de l'administration de la milrinone (PROMISE), les patients recevant la milrinone ont présenté plus d'événements majeurs et une augmentation de leur mortalité. [125]

La milrinone intraveineuse a beaucoup été étudiée en chirurgie cardiaque. Ses effets inotropiques et de vasodilatation pulmonaire en font un médicament de choix pour améliorer la performance cardiaque et diminuer la post-charge du ventricule droit suivant la CEC. Plusieurs études cliniques ont été menées avec objectifs principaux d'observer les effets hémodynamiques de la milrinone en chirurgie cardiaque. De Hert *et al.* ont étudié 20 patients nécessitant une revascularisation coronarienne chirurgicale, après la CEC. Ils ont évalué 2 dosages de milrinone IV, soit 20 et 40 µg/kg. Les effets sur l'index cardiaque étaient les mêmes mais le groupe ayant reçu 40 µg/kg a nécessité plus de support aminergique. [126] Doolan *et al.* ont comparé la milrinone IV à un placebo donné avant la CEC chez des patients avec dysfonction ventriculaire gauche et HTP avant l'opération. [120] Les patients ayant reçu la milrinone ont été sevrés de la CEC plus facilement que le groupe contrôle. Kikura a aussi

comparé la milrinone intraveineuse à un groupe placebo chez des patients nécessitant un support aminergique après la CEC. Les groupes recevant de la milrinone ont amélioré leur index cardiaque comparativement au groupe placebo. [127] Hamana *et al.* ont comparé la milrinone intraveineuse à un placebo avant le déclampage aortique chez 30 patients. Le groupe milrinone a amélioré son index cardiaque, diminué ses résistances périphériques mais sans changer la pression de l'artère pulmonaire. [128] Solina *et al.* ont comparé la milrinone intraveineuse au NO inhalé chez 45 patients de chirurgie cardiaque avec HTP. Les patients ayant reçu la milrinone par voie intraveineuse avaient des besoins plus élevés en phényléphrine aux soins intensifs. [121] Bref, malgré sa capacité à augmenter l'index cardiaque grâce à son effet inotropique, la milrinone intraveineuse est limitée dans son utilisation pour diminuer les résistances pulmonaires à cause de son effet hypotenseur systémique.

Chapitre 6 L'époprosténol

L'époprosténol de sodium (Flolan) ou PGI₂ est une prostaglandine endogène dérivée du métabolisme de l'AA par la voie de la cyclo-génase dans l'endothélium vasculaire. La PGI₂ agit en se liant à un récepteur couplé aux protéines G qui produit une augmentation des concentrations de l'AMPc via l'activation de la protéine kinase A. Cette cascade a pour effet physiologique une vasodilatation, une inhibition de la sécrétion de l'endothéline, de l'agrégation plaquettaire et de l'adhésion leucocytaire à l'endothélium. Son utilisation par voie intraveineuse est associée à une augmentation du « shunt » intrapulmonaire et à une diminution des résistances vasculaires périphériques. [129] L'époprosténol intraveineux semble améliorer la survie des patients atteint d'HTP selon une étude randomisée et selon plusieurs études de cohorte. Dans une étude randomisée, Barst *et al.* ont comparé chez 81 patients souffrant d'HTP le traitement conventionnel et le traitement conventionnel en y rajoutant l'époprosténol intraveineuse pour une durée de 12 semaines. La mortalité était de 0% dans le groupe époprosténol et 19,5% dans le groupe conventionnel ($p < 0,005$). [130] McLaughlin *et al.* ont traité 162 patients consécutifs atteints d'HTP avec époprosténol intraveineuse pour une période moyenne de 36 mois. La survie était de 87%, 76% et 62% à 1, 2 et 3 ans respectivement, soit une amélioration de 27% comparativement à un groupe contrôle historique. [131] Deux autres études de cohorte comprenant 91 et 69 patients ont démontré des résultats semblables à 1, 2 et 3 ans de suivi. [132, 133]

Chapitre 7 Traitement par inhalation

La prise en charge des patients atteints d'HTP est un problème complexe et peu étudié. Le défi thérapeutique chez les patients en décompensation aigue est d'améliorer la fonction du ventricule droit en réduisant la pression de l'artère pulmonaire, de maintenir la perfusion des coronaires et un débit cardiaque adéquat tout en évitant l'hypotension systémique. [134] Les agents vasodilatateurs intraveineux incluant la milrinone et l'époprosténol peuvent être problématiques durant une chirurgie cardiaque ou aux soins intensifs dus à leurs effets vasodilatateurs systémiques. L'hypotension systémique a pour effet de diminuer la perfusion du ventricule droit et par conséquent de diminuer sa contractilité. De plus, la vasodilatation non sélective cause une augmentation du déséquilibre de ventilation et de perfusion qui mène à une détérioration des échanges gazeux. [135] Par conséquent, l'hypotension systémique limite souvent l'utilisation de ces agents avant l'atteinte d'une pression artérielle pulmonaire adéquate. L'utilisation d'agent vasodilatateur inhalé peut être une solution pour obtenir la vasodilatation pulmonaire de façon sélective sans diminuer la pression artérielle systémique. Le médicament idéal serait très sélectif pour la circulation pulmonaire, efficace, sécuritaire et peu coûteux. [136]

7.1 Époprosténol inhalé

L'époprosténol inhalé (iEpo) est une thérapie alternative pour minimiser l'hypotension systémique rencontrée lorsque utilisé intraveineux. Onze études se sont penchées sur les effets de l'iEpo sur l'HTP. [137-144] Ces études incluent des patients nécessitant une chirurgie cardiaque, une transplantation pulmonaire ou cardiaque, et des patients dans un état critique non spécifique aux soins intensifs. Toutes les études ont démontré une diminution significative de la pression pulmonaire sans diminution de la pression artérielle systémique. La thérapie était donnée généralement sur une durée de 10 à 15 minutes avec un retour des pressions pulmonaires à leur niveau de base lorsque le traitement

était cessé. Aucun effet secondaire majeur n'a été rapporté. L'iEpo est donc efficace et sécuritaire pour réduire la pression artérielle pulmonaire, mais les répercussions sur l'amélioration clinique des patients restent à déterminer. [145]

7.2 Milrinone inhalée

L'utilisation de la milrinone inhalée (iMil) a récemment été publiée dans des études animales [146, 147] et humaines. [137, 148] L'iMil est une alternative à l'iEpo et au NO inhalé (iNO) car elle ne nécessite aucune préparation spéciale comme l'iEpo ou le monitoring de métabolites toxiques comme avec le iNO en plus d'être moins coûteuse que ces 2 derniers. [149] De plus, l'administration d'iMil avant la CEC s'est montrée plus efficace que la milrinone intraveineuse pour réduire le syndrome de reperfusion pulmonaire, pour prévenir la dysfonction de l'endothélium de l'artère pulmonaire et pour améliorer l'oxygénation dans un modèle porcin. [146] Les effets de l'iMil ont été décrits pour la première fois par Haraldsson *et al.* lors d'une étude chez 20 patients en chirurgie cardiaque. Ils ont observé une diminution de la MPAP, des RVP et du ratio des résistances systémiques vasculaires systémiques sur pulmonaires. [137] Aucun patient n'a souffert d'hypotension systémique. Une autre étude a démontré chez 18 patients en attente d'une greffe cardiaque une diminution de la MPAP et de la RVP seulement chez les patients ayant de l'HTP. [148] Lamarche *et al.* ont étudié le moment de l'administration de iMil en chirurgie cardiaque chez une population à haut risque avant et après la CEC. Ils ont observé que le groupe ayant reçu la iMil avant la CEC avait un sevrage plus facile de la CEC (18% vs 82%). [150] Finalement, une étude comparant la milrinone par voie intraveineuse ou par inhalation chez 48 patients nécessitant une chirurgie mitrale ayant de l'HTP a démontré que dans les 2 groupes, il y avait une diminution de la MPAP et de la pression systémique moyenne (MAP) mais que dans le groupe iMil, la MAP était significativement plus élevée. [151]

Chapitre 8 Dysfonction ventriculaire droite

La mortalité et la morbidité directement associées à l'HTP semblent être reliées au degré de dysfonction ventriculaire droite plutôt qu'à l'importance de la PAP. [154-156] Plusieurs études ont d'ailleurs démontré que les marqueurs de dysfonction ventriculaire droite étaient les facteurs pronostiques les plus importants de mortalité dans une cohorte de patients porteurs d'HTP. [157, 158] La dysfonction ventriculaire droite préopératoire a été associée à une augmentation de la mortalité périopératoire et à une diminution de la survie à 75 jours dans une étude rétrospective de patients subissant une chirurgie mitrale. [159] De plus, une autre étude a démontré qu'une fonction ventriculaire droite de moins de 20% était un prédicteur de mortalité postopératoire chez des patients ayant une insuffisance mitrale non ischémique. [160] Maslow *et al.* ont étudié des patients avec une dysfonction ventriculaire gauche définie par une fraction d'éjection inférieure à 25% avant revascularisation coronarienne. Les patients avec dysfonction ventriculaire droite concomitante avant la chirurgie ont eu des besoins plus élevés en inotropes et une mortalité accrue lorsque comparés à ceux n'ayant pas de dysfonction ventriculaire droite. Cette étude soutient l'hypothèse que la dysfonction systolique ventriculaire droite est un prédicteur d'un sevrage plus difficile de la CEC et de mortalité. [161] Curieusement, la dysfonction ventriculaire droite ne fait pas partie des modèles de risque connus tel le score de Parsonnet ou l'Euroscore.

L'HTP peut être associée avec une dysfonction réfractaire du ventricule droit. La mortalité est significativement plus haute lorsque l'instabilité hémodynamique est secondaire à la dysfonction sévère du ventricule droit, un facteur pronostic négatif après la chirurgie cardiaque associé à une mortalité allant de 44 à 86%. [5]

Chapitre 9 Séparation difficile de la CEC

À la fin de la procédure chirurgicale, la CEC est progressivement sevrée. Ce dernier s'effectue en diminuant le retour veineux de la canule veineuse dans l'oreillette droite pour laisser le sang dériver vers le patient. Le sevrage est complet lorsque les canules veineuse, artérielle et de cardioplégie sont retirées.

Normalement, lors du sevrage de la CEC, le cœur reprend son rythme et sa contractilité pour éjecter le sang vers les organes périphériques. Par contre, chez certains patients, un support pharmacologique avec des vasopresseurs et des inotropes est nécessaire afin de maintenir une fonction cardiaque adéquate. Si le support pharmacologique ne suffit pas à supporter la fonction cardiaque, la CEC est reprise.

Le sevrage de la CEC est une étape critique de la chirurgie. Le degré de difficulté est directement relié à une augmentation de la mortalité opératoire. [162] Le sevrage difficile de la CEC a été étudié par plusieurs et comporte plusieurs définitions. [107, 163, 164] Nous définissons le sevrage difficile de la CEC avec la combinaison de plusieurs éléments.

Le premier élément qui aide à définir la séparation difficile de la CEC est la pression artérielle systolique. La pression artérielle systolique est toujours monitorisée en salle d'opération et aux soins intensifs. Elle est utilisée comme un index de la pression de perfusion tissulaire. Une pression systolique sous 80 mmHg est inadéquate pour permettre une pression de perfusion tissulaire adéquate. Deuxièmement, les conditions de remplissage doivent être évaluées. La séparation difficile de la CEC se manifeste par une dysfonction cardiaque systolique, diastolique ou les deux. Les pressions de remplissage sont élevées et la pression systémique est réduite. La compliance ventriculaire est invariablement altérée après la chirurgie cardiaque. Lorsque cette dernière est réduite après la chirurgie cardiaque, les pressions de remplissage augmentent pour maintenir une précharge et un débit cardiaque adéquat. Les pressions de remplissage élevées sont habituellement définies lorsque la pression pulmonaire

diastolique ou la pression capillaire pulmonaire bloquée est > 15 ou 20 mmHg. [165]

Le troisième élément de la définition du sevrage difficile de la CEC est le dosage du support pharmacologique en vasopresseurs et inotropes. Un dosage significatif de vasopresseur et/ou d'inotrope se définit par une perfusion de noradrénaline de > 0.06 g/kg/min, d'adrénaline de > 0.06 g/kg/min, de dobutamine de > 2 g/kg/min ou par l'utilisation concomitante de la milrinone. [157]

La définition de séparation difficile de CEC est donc une pression artérielle systolique < 80 mmHg confirmée par une mesure centrale en présence d'une pression diastolique de l'artère pulmonaire ou d'une pression capillaire bloquée de l'artère pulmonaire > 15 mmHg durant le sevrage de la CEC et de l'utilisation d'un support pharmacologique important tel que définit ci-dessus.

Finalement, l'échec du sevrage initial de la CEC avec le support pharmacologique et l'obligation d'installer un ballon intra-aortique ou de ré-initier la CEC sont un critère de séparation difficile.

Chapitre 10 Hypothèses et objectifs

Deux hypothèses principales ont été posées dans ce présent travail. Chacune étant le sujet principal des articles qui suivent.

Après avoir bien identifié le bénéfice potentiel de la thérapie par inhalation en chirurgie cardiaque dans des travaux précédents, notre premier objectif était de déterminer la technique de nébulisation optimale pour l'administration de la milrinone avant la CEC. Deux types de nébulisateur ont été comparés. Le premier étant un nébulisateur standard à simple jet et le second un nébulisateur ultrasonique. La différence principale entre les deux nébulisateurs est la formation de particules plus fines avec le nébulisateur ultrasonique. Notre hypothèse de base est que grâce à des particules plus fines, le nébulisateur ultrasonique permettra la déposition de milrinone plus distalement dans les alvéoles et les capillaires pulmonaires permettant ainsi une efficacité supérieure.

Suite à des expérimentations animales et humaines ayant démontré un effet protecteur de la iMil et de l'iEpo sur l'endothélium de l'artère pulmonaire, le deuxième objectif du présent travail a été de déterminer si la combinaison des ces deux molécules administrées par inhalation avant la CEC chez l'humain confèrerait un avantage hémodynamique en chirurgie cardiaque.. Notre hypothèse est que la combinaison de la iMil et de l'iEpo apporte un bénéfice hémodynamique après la CEC grâce à leurs effets bénéfiques sur les résistances pulmonaires et la fonction ventriculaire droite sans causer d'hypotension systémique.

Chapitre 11 Article #1

*Superior efficacy of ultrasonic nebulisation of milrinone
administration in cardiac surgery*

Superior efficacy of ultrasonic nebulisation of milrinone administration in cardiac surgery

Maxime Laflamme, M.D., André Y. Denault, M.D., *Ph.D.*, Michel Carrier M.D., M.B.A., Louis P. Perrault, M.D., *Ph.D.*

Introduction: Cardiopulmonary bypass (CPB) triggers a systemic inflammatory response and an ischemia-reperfusion (I-R) injury and endothelial dysfunction in the pulmonary circulation. Pulmonary hypertension (PH) is a consequence of this insult. Administration of inhaled milrinone has been shown to reduce this phenomenon. Two methods are currently available: simple jet and ultrasonic nebulisation, however their comparative ability to reduce endothelial dysfunction is unknown.

Methods: Three groups of Landrace swine were compared: (1) ultrasonic nebuliser inhaled milrinone group: CPB preceded by 2.5 mg inhaled milrinone (2) simple jet nebuliser inhaled milrinone group: CPB preceded by inhaled 2.5 mg milrinone; and (3) control group, CBP 90 minutes followed by 60 minutes of reperfusion;. During the procedure, hemodynamic, biochemical and hematologic parameters were measured. After sacrifice, pulmonary arterial endothelium-dependent relaxations to acetylcholine and bradykinin were studied in organ chamber experiments.

Results: There was a greater improvement of endothelium-dependent relaxation to bradykinin and acetylcholine in the ultrasonic nebuliser inhaled milrinone group compared with the control group and the simple jet nebuliser inhaled milrinone group ($P < 0.05$). Inhaled milrinone given before CPB improves oxygenation and hemodynamic parameters.

Conclusion: Use of ultrasonic nebulisation has a favourable impact on the pulmonary endothelial dysfunction induced by CPB when compared to the simple jet nebulisation traditionally used.

Keywords: Cardiac surgery, milrinone, ultrasonic nebulisation, cardiopulmonary bypass, pulmonary hypertension.

Abbreviations

CPB:	cardiopulmonary bypass
I-R:	ischemia-reperfusion
PH:	pulmonary hypertension
PAP:	pulmonary artery pressure
ACT:	activated coagulation time
MAP/MPAP:	mean systemic arterial over the mean pulmonary artery ratio
HR:	heart rate
CO:	cardiac output
MAP:	mean systemic arterial pressure
MPAP:	mean pulmonary arterial pressure
RV:	right ventricle
ACh:	Acetylcholine
BK:	bradykinin
PE:	phenylephrine
IND:	indomethacin
NO:	nitric oxide

Introduction

Cardiopulmonary bypass (CPB) is used in the majority of cardiac surgical procedures. Its role is to divert deoxygenated blood from the right atrium and, after passage in an oxygenator, to pump it back into the aorta. CPB causes a systemic inflammatory response in the entire organism. The organ mostly affected during CPB is the lung since it receives minimal perfusion during surgery and is exposed to the reperfusion injury during separation from CPB. [166] The pulmonary lesions are characterized by an increase in pulmonary capillary permeability, in alveolar-arterial oxygen gradient and in pulmonary vascular resistance and a decreased in oxygenation and in pulmonary compliance. [68] The latter is explained by endothelial injury in the pulmonary vasculature manifested by a decreased ability for vasorelaxation when endothelial dysfunction is present. This phenomenon can lead to pulmonary hypertension (PH), increased right ventricular (RV) work and in some cases RV failure. Severe RV dysfunction after CPB carries a poor prognosis with a perioperative mortality ranging from 44% to 86%. [5]

Milrinone, a phosphodiesterase III inhibitor, is used to reduce pulmonary vascular resistance after CPB. However, when administered intravenously, the major problem is the high incidence of systemic hypotension. The use of inhaled milrinone has recently been described in animal and human studies and shown to decrease pulmonary artery pressure (PAP) without systemic hypotension. [137, 146, 150, 151, 167]. Moreover, inhaled milrinone before CPB has been shown to be superior to intravenous administration in reducing the pulmonary reperfusion syndrome, preventing pulmonary arterial endothelial dysfunction and improving oxygenation in a porcine model. [146]

The aim of this study was to determine the optimal nebulising technique for administration of inhaled milrinone prior to CPB in cardiac surgery. Two nebulisers were compared, the first is a standard simple jet nebulizer commonly used in the operating room, intensive care unit and emergency and the second a newer ultrasonic nebuliser. The main difference is that the ultrasonic nebuliser

does not require additional oxygen flow and produces smaller particles, which could theoretically reach more distally in the alveoli and pulmonary capillaries.

METHODS

Eighteen Landrace swine (Montreal, Quebec, Canada) of either sex (ratio 1:1) weighing 30 ± 5 kg were used for the experimentation. Animals were treated in accordance with the recommendations of the guidelines on the Care and Use of Laboratory Animals issued by the Canadian Council on Animals and approved by the institutional Animal Care and Use Committee. The pigs were sedated with intramuscular ketamine hydrochloride (25 mg/kg; Ayerst Veterinary Laboratories, Guelph, Ontario, Canada) and xylazine (10 mg/kg; Boehringer Ingelheim, Burlington, Ontario, Canada). Induction was achieved by using mask ventilation with 2% isoflurane (Abbott Laboratories Limited, St-Laurent, Quebec, Canada). The animals were subsequently intubated and mechanically ventilated with a constant oxygen and air mixture oxygen inspired oxygen fraction of 66% at 14 breath strokes per minute and with a tidal volume of 6 to 8 mL/kg. Anesthesia was maintained with a propofol infusion during the CPB. Ventilation with isoflurane was arrested during CPB. The jugular vein and femoral artery were cannulated to obtain a central venous line and arterial pressure, respectively. Arterial and venous blood gases were measured at regular intervals and maintained within physiologic limits. A cystostomy was performed for measurement of urine output. Electrocardiogram was continuously recorded during the procedure. All animals had a Swan Ganz catheter (Edwards Lifesciences, Irving, California, USA) inserted through the jugular vein for measurement of the central venous, pulmonary artery and wedge pressures, and for the calculation of cardiac output by the thermodilution technique. Hemodynamic parameters, including mean arterial systemic pressure, heart rate, mean PAP, central venous pressure, and pulmonary artery wedge pressure, were measured at four different time points during the

procedure: after induction, after drug administration, and after weaning of CPB (30 and 60 minutes).

After median sternotomy, the pericardium was opened for cardiac exposure. A double purse string was made on the proximal ascending aorta, and a single purse string was made on the right atrium. Then 300 IU/kg (Leo Pharma, Inc, Ajax, Ontario, Canada) of heparin was administered. A blood sample was drawn 2 minutes after from the right atrium, to assure proper anticoagulation with activated coagulation time (ACT) by using the Hemochron 801 (Technidyne, Dorval, Quebec, Canada). The aorta and right atrium were cannulated when the ACT reached 300 seconds with 22F arterial and 29F venous double-staged cannulas (DLP, Inc, Grand Rapids, Michigan, USA), respectively. After cannulation, CPB was initiated when the ACT was greater than 400 seconds. Ventilation was stopped throughout the CPB period. Anesthesia was maintained with a continuous infusion of propofol (0.1-0.2 mg/kg/min; Pharmascience, Inc, Montreal, Quebec, Canada). The CPB circuit consisted of a hollow- fiber membrane oxygenator with an incorporated filtered hardshell venous reservoir (Monolyth; Sorin, Irvine, California, USA), a heatercooler, and a roller pump (Sarns 7000, Ann Harbor, Michigan, USA). The circuit was primed with 500 mL of Pentaspan (10% Pentastarch; DuPont Pharma, Inc, Mississauga, Ontario, Canada), 250 mL of lactated Ringer's solution, 5000 IU of heparin, 12.5 g of mannitol, and 15/mEq of sodium bicarbonate. After initial stabilization, the pump flow was adjusted to maintain an index of 2.4 L/min/m^2 and assessed on the basis of venous gases to maintain a mixed venous saturation of greater than 60%. Mean systemic arterial pressure was maintained between 50 and 70 mm Hg with Voluven (6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in 0.9% sodium chloride injection, Fresenius, Homburg, Germany). The temperature was allowed to drift to 36°C. No aortic cross-clamping or cardioplegia was used and the heart was left beating empty. Before CPB weaning, swine were rewarmed to normothermia. After 90 minutes of CPB, mechanical ventilation and isoflurane-induced anesthesia were reinstituted, and the animals were weaned from CPB. Normal circulation was

restored for 60 minutes, at which time the animal was exsanguinated into the cardiectomy reservoir. The heart and lungs were excised *en bloc* and immediately immersed in a cold 4°C modified Krebs-bicarbonate solution (NaCl, 118.3 mmol/L; KCl, 4.7 mmol/L; MgSO₄, 1.2 mmol/L; KH₂PO₄, 1.2 mmol/L; glucose, 11.1 mmol/L; CaCl₂, 2.5 mmol/L; NaHCO₃, 25 mmol/L; and ethylenediamine tetraacetic acid, 0.026 mmol/L). Blood samples were withdrawn directly from the right and left atriums for baseline before CPB, during CPB at 15, 45 and 75 minutes, after CPB separation and in the reperfusion period at 30 and 60 minutes.

Experimental Groups

Group 1: CPB with inhaled milrinone using an ultrasonic nebuliser (n = 6).

A bolus of 2.5 mg (60-90 ug/kg) of milrinone (Primacor; Sanofi-Synthelabo Canada, Inc, Markham, Ontario, Canada) was administered 15 minutes preceding the initiation of CPB. Milrinone was given pure at a concentration of 1 mg/mL. The drug was administered through ultrasonic nebuliser connected to the inspiratory limb of the ventilator.

Group 2: CPB with inhaled milrinone using simple jet nebuliser (n = 6).

A bolus of 2.5 mg (60-90 ug/kg) of milrinone was administered 15 minutes preceding the initiation of CPB. Milrinone was given pure at a concentration of 1 mg/mL. The drug was administered through simple jet nebuliser (Salter Labs) connected to the inspiratory limb of the ventilator.

Group 3: Control group, CPB with inhaled saline (n = 6).

A bolus of 2.5 mL of normal saline was administered by nebulisation 15 minutes preceding the initiation of CPB.

Hemodynamic and Biochemical Data

The heart rate was continuously monitored from 5 subcutaneous limb electrodes. Arterial and venous blood gases were measured at regular intervals during the experiment (baseline; during CPB at 15, 45, and 75 minutes; and at 30 and 60 minutes after weaning from CPB) and maintained within physiologic

ranges by adjusting the ventilation rate and tidal volume. Hemodynamic parameters, including MAP, heart rate, mean PAP and pulmonary artery wedge pressure, were continuously measured and compared at 3 time points during the procedure: after induction, and after weaning of CPB (30 and 60 minutes). The mean systemic arterial over the mean pulmonary arterial pressure ratio (MAP/MPAP) was also calculated. This ratio correlates with the severity of pulmonary hypertension and has been shown to predict hemodynamic complications after cardiac surgery. [107] A normal ratio is > 4 . Any significant hypotension during the reperfusion period was treated initially with volume resuscitation and, if necessary, with a small bolus (0.05 mg) of epinephrine.

Endothelial Function

Less than 10 minutes after en bloc excision, the heart was removed, and primary pulmonary artery was dissected. Branches of second-degree pulmonary arteries were isolated and dissected free of connective and adventitial tissue and divided into rings (4 mm wide, 16 rings per animal). All rings were placed in organ chambers (Emka Technologies, Inc, Paris, France) filled with 20 mL of modified Krebs-bicarbonate solution continuously heated at 37°C and oxygenated with a carbogen mixture (95% O₂ and 5% CO₂). The rings were suspended between 2 metal stirrups, with the upper one connected to an isometric force transducer connected to a signal amplifier and then allowed to stabilize for 30 minutes. Data were collected with biologic signal data acquisition software (IOX 1.700; Emka Technologies Inc., Paris, France). Each arterial ring was stretched to the optimal point of its active length-tension curve (3.5 g), as determined by measuring the contraction to 60 mmol/L KCl at different levels of stretch. The maximal contraction of rings was then obtained with the addition of KCl (60 mmol/L). After obtaining a plateau, all baths were washed twice with modified Krebs-bicarbonate solution, and indomethacin (IND: indometacin; 10⁻⁵ mmol/L) to exclude production of endogenous prostanoids was added in each bath. After 45 minutes of stabilization, phenylephrine (range 2×10^{-7} mol/L to 3×10^{-6} mol/L) was added to obtain a

contraction averaging 50% of the maximal contraction to KCl. The NO-mediated relaxation pathway was studied by constructing concentration-response curves to acetylcholine (ACh, 10^{-9} to 10^{-5} mol/L; an agonist of M2 receptors coupled to Gi proteins) and bradykinin (10^{-12} to 10^{-6} mol/L; an agonist of B₂ receptors coupled to Gq proteins).

Statistical Analysis

All values are expressed as mean \pm SEM. Relaxation is expressed as the percentage of the maximal contraction to phenylephrine for each ring. Two-way repeated analysis of variance was performed to compare each point of the concentration-response curves between control rings and treatment rings. The Student *t* test for paired-unpaired observations was used for the comparison of the hemodynamic and oxygenation parameters. Statistical analysis was performed with the computer software SAS (SAS Instruments, Inc, Cary, NC).

RESULTS

A total of 18 animals were studied. Four (16.7%) were excluded from the analysis because of premature death before inhalation of milrinone. One went in ventricular fibrillation at induction with prolonged hypotension (group 1), one presented electromechanical dissociation after sternotomy without any apparent reason (group 2) and two died from hemorrhagic shock due to cannulation problem and innominate vein trauma (groups 2 and 3). The 14 animals included in the statistical analysis underwent uneventful CPB and 60 minutes of reperfusion as described earlier. A small percentage of animals necessitated hemodynamic support with vasopressor in both milrinone groups, 1 (20%) and 1 (25%) in groups 1 and 2 respectively compared to 4 (80%) in group 3 during the reperfusion period.

Hemodynamic parameters

Hemodynamic parameters are summarized in Figure 7. There were no significant differences between the hemodynamic parameters before and after CPB. During the reperfusion period, heart rate (HR) and (CO) were similar in all groups. The MAP decreased and the MPAP increased in all groups after CPB. Significant differences in MPAP were observed at 60 minutes of reperfusion between group 1 and 3 ($p < 0.05$). The MAP/MPAP at 30 and 60 minutes of reperfusion was higher in group 1 compared to group 3 (3.4 ± 1 vs 1.8 ± 0.6 ; $p < 0.05$ between group 1 and 3 at 30 min and 3.5 ± 1 vs 1.4 ± 0.6 ; $p < 0.05$ at 60 min).

Gas Exchanges

Biochemical parameters are summarized in Figure 8. There were no significant differences between all biochemical parameters before CPB. The PaCO_2 was the same before and after CPB in the 3 groups. The $\text{paO}_2/\text{FiO}_2$ at 30 minutes of reperfusion was higher in group 1 compared to group 3 ($p < 0.05$) and the alveolo-arterial gradient lower in group 1 than group 3 but not significantly different than group 2.

Endothelial Function

Vascular reactivity studies to ACh and bradykinin are shown in Figure 9A and 9B respectively. Inhaled milrinone (groups 1 and 2) increased relaxation to acetylcholine and bradykinin compared with the control group ($p < 0.05$) and this phenomenon was more pronounced in group 1 than group 2 ($p < 0.05$)

COMMENTS

The aim of the present study was to compare two different types of nebulisers for the administration of inhaled milrinone before CPB. The major findings of this study are that 1) Inhaled milrinone given before CPB improves oxygenation and hemodynamic parameters. 2) Inhaled milrinone improves endothelial function with a better relaxation profile in the ACh and BK

pathway. 3) Vascular studies of the pulmonary artery showed an increased relaxation profile in the ACh and BK pathway with inhaled milrinone using the ultrasonic nebuliser.

An increase in MPAP after CPB was observed in the control group. These findings were also reported by Morita *et al.* [77] in which there was also a decrease in the MAP/MPAP ratio after CPB. This ratio was studied by Robitaille *et al.* and is a very robust estimator of the severity of PH and has been shown to predict hemodynamic complications after cardiac surgery. [107] Preoperative PH is an important risk factor for morbidity and mortality in cardiac surgery. [58] Cardiopulmonary bypass induces pulmonary artery endothelial dysfunction which causes a significant increase in pulmonary vascular resistance and results in PH, leading to RV dysfunction and low CO syndrome. [168] Severe post-CPB RV failure has been associated with a mortality rate ranging from 44% to 86%. [5] Therefore, exploration of alternative strategies to reduce PH in cardiac surgery is relevant.

There is a growing interest for milrinone in cardiac surgery, especially in its inhaled form. First described by Haraldsson *et al.*, they observed a decrease in MPAP, pulmonary vascular resistance and pulmonary vascular resistance over systemic vascular resistance ratio without systemic hypotension in cardiac surgical patients. [137] Lamarche *et al.* were the first to report both animal and human observation with the use of inhaled milrinone. [146, 150] The animal study compared inhaled milrinone to intravenous milrinone. Inhaled milrinone was associated with better hemodynamic and oxygenation profiles than intravenous milrinone with less hypotension. The hypothesis for this phenomenon is that administration of milrinone through nebulisation does not induce V/Q mismatch because only vessels of ventilated regions of the lung are reached by the molecule. Milrinone acts therefore as a topical agent for the lung parenchyma thus avoiding the systemic secondary effects. The pulmonary endothelial dysfunction caused by CPB was reversed by administration of inhaled, but not intravenous, milrinone. The second study compared the timing of administration of inhaled milrinone in a cohort of high risk patients. They

observed that compared to administration of inhaled milrinone after CPB, pre-CPB administration was associated with a reduction in difficult separation from CPB. Those results may be due in part to better distribution and penetration in the lung parenchyma before CPB with better protection of the pulmonary vasculature during separation of CPB at which time reperfusion occurs.

This is the first study comparing two types of nebuliser for the administration of inhaled milrinone. However, previous studies have compared jet nebuliser to ultrasonic nebuliser in ventilated patients in the intensive care unit. The type of nebuliser has been shown to be important, since greater aerosol delivery can be achieved with an ultrasonic nebuliser when compared to a jet nebuliser during mechanical ventilation *in vitro*. [169] Moreover, ultrasonic nebuliser more than doubles lung deposition in mechanically ventilated patients compared to jet nebuliser. [170] There are several possible reasons why aerosol deposition during mechanical ventilation is increased by use of an ultrasonic nebuliser. First, ultrasonic nebulisers produce aerosol continuously, and aerosol fills the nebuliser chamber and the ventilator circuit prior to lung inflation. In contrast, jet nebulisers are activated only during inspiration and result with more aerosol loss down the expiratory limb. Second, the size of the particles produced by the nebuliser may play a role in its efficiency. The respirable range is about 5 μm in adults. Ultrasonic nebuliser can produce particles as small as 2.7 μm compared to around 5 μm with jet nebuliser. Moreover, the particles in the ultrasonic nebuliser may be less prone to condensation and trickling in the endotracheal tube. Even if both nebulisers produce particles in the respirable range, smaller size may be a key characteristic for a more uniform deposition in the distal respiratory tree leading to a better absorption.

CONCLUSION

Patient profiles in cardiac surgery have changed significantly in the last decades. Aging of the population has the consequence that patients are generally much sicker and have more complex problems than in times past. Pulmonary hypertension is more frequently encountered and is associated with

increased mortality and morbidity. [58, 171, 172] Furthermore the routine utilisation of CPB in the majority of cardiac surgical cases may worsen a pre-existing PH. [9] Consequently strategies aimed at reducing or preventing CPB-induced endothelial dysfunction could be used to prevent PH and its consequences ie RV dysfunction. Our preliminary data tend to support this hypothesis. [146, 150]

Use of ultrasonic nebulisation has a favourable impact on the pulmonary endothelial dysfunction induced by CPB when compared to the simple jet nebulisation traditionally used and is now our preferred mode of administration.

Limitations

Our model was young and healthy Landrace swine and did not have any PH prior to CPB. A model with pre existing PH or lung disease may have been better to evaluate the effect of CPB and inhaled milrinone. Our model differs from clinical situation because of the absence of cardioplegia and protamine use.

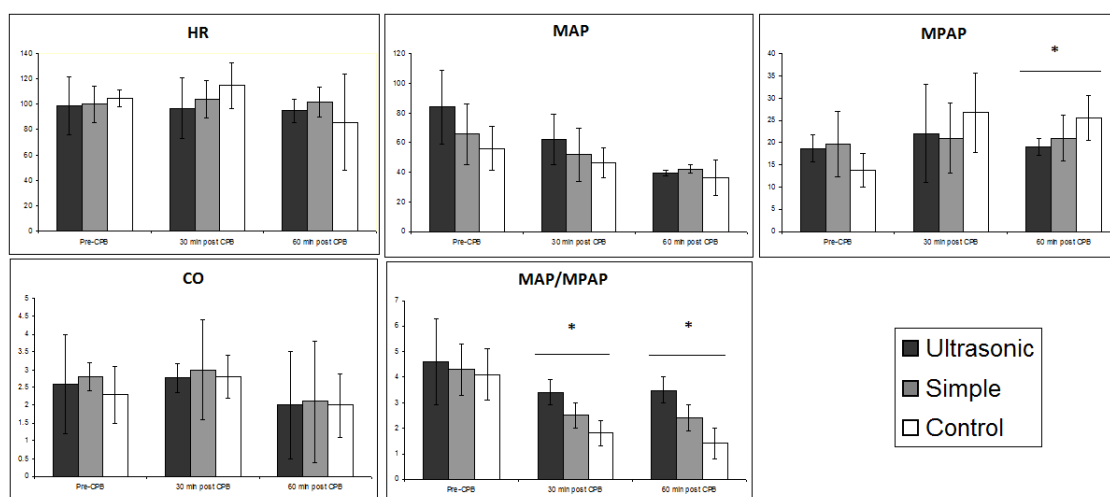


Figure 7 Hemodynamic Parameters

Hemodynamic parameters before, 30 minutes and 60 minutes after cardiopulmonary bypass (CPB) in groups receiving inhaled milrinone via ultrasonic or jet nebuliser and in the control group. (HR: heart rate, MAP: mean systemic artery pressure, MPAP: mean pulmonary artery pressure, CO: cardiac output; * $p < 0.05$ Ultrasonic vs Control).

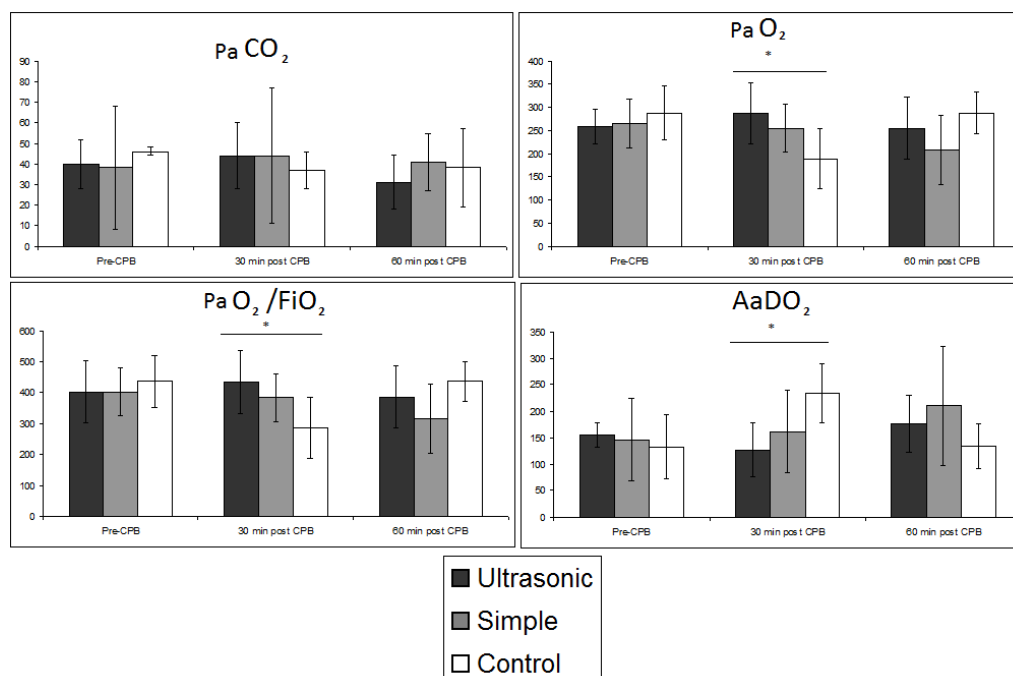


Figure 8 Gas exchanges

Gas exchanges before, 30 minutes and 60 minutes after cardiopulmonary bypass (CPB) in groups receiving inhaled milrinone via ultrasonic or jet nebuliser and in the control group. (pCO_2 : partial pressure in carbon dioxide, pO_2 : partial pressure in oxygen, AaDO_2 : Alveolo-arterial gradient; $p < 0.05$ Ultrasonic vs. Control)

Figure 9 A Endothelial function in groups receiving inhaled milrinone via standard jet nebulisation, ultrasonic nebulisation and in the control group. For (A) acetylcholine and (B) bradykinin.

A

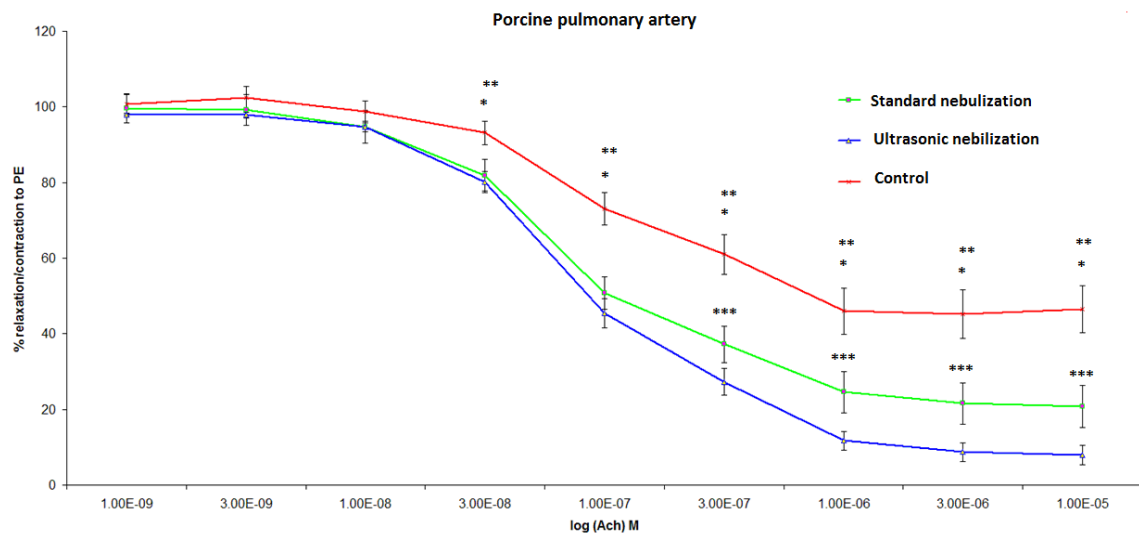
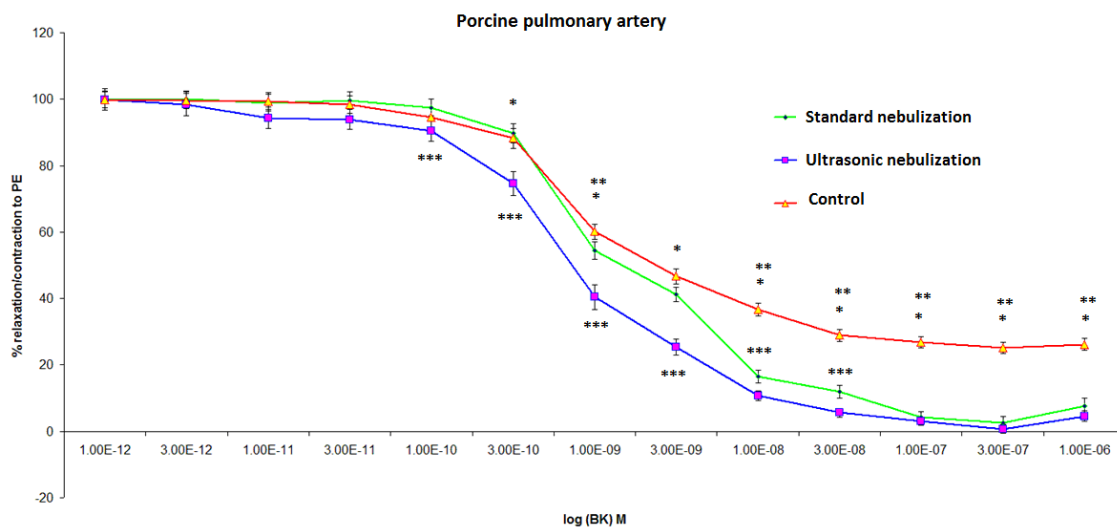


Figure 9 B Endothelial function in groups receiving inhaled milrinone via standard jet nebulisation, ultrasonic nebulisation and in the control group. For (A) acetylcholine and (B) bradykinin

B



ACh: Acetylcholine, BK: Bradykinin, PE: Phenylephrine

*** $p < 0.05$ SIMPLE vs ULTRA, ** $p < 0.05$ CTRL vs Standard, * $p < 0.05$

Figure 9 Endothelial function

Chapitre 12 Article #2

Combination of inhaled milrinone and prostacyclin in cardiac surgery: The Montreal Heart Institute experience.

Combination of inhaled milrinone and epoprostenol in cardiac surgery: The Montreal Heart Institute experience.

Maxime Laflamme, M.D., Louis P. Perrault, M.D., *Ph.D.*, Michel Carrier M.D, M.B.A., André Y. Denault, M.D., *Ph.D.*

Introduction: Pulmonary hypertension (PH) and right heart failure may cause difficult separation from cardiopulmonary bypass (CPB) and increased vasoactive requirements after cardiac surgery. Moreover, difficult separation from CPB is an independent factor for morbidity and mortality after cardiac surgery. Therefore, pre-emptive treatment with inhaled milrinone and epoprostenol represents a potential strategy to reduce the severity of PH and consequently reduce vasoactive requirements after cardiac surgery.

Methods: A retrospective analysis of 40 high-risk patients operated at the Montreal Heart Institute (MHI) who received both inhaled milrinone and inhaled epoprostenol before CPB was conducted (group 1). This treatment group was compared to a control group (group 2) with equivalent preoperative data but who did not receive any inhaled medication before CPB during the same period. Patient's intraoperative and postoperative course after drug administration was evaluated.

Results: The rate of difficult separation from CPB was similar in groups 1 and 2. Post-operative vasoactive requirement was reduced at 12 hours (35.9 vs. 73.7% $p < 0.01$) and 24 hours (25.6 vs. 57.9% $p < 0.05$ respectively) post-operatively in group 1. Hospital length of stay and mortality were similar between the groups.

Conclusion: Pre-emptive treatment of PH with an inhaled combination of inhaled milrinone and epoprostenol before CPB was associated with a significant reduction in vasoactive support in the intensive care unit during the

first 24 hours after cardiac surgery. The impact of this strategy on post-operative survival needs to be determined.

Keywords: Cardiac surgery, milrinone, epoprostenol, cardiopulmonary bypass, pulmonary hypertension.

Abbreviations

PH:	pulmonary hypertension
CPB:	cardiopulmonary bypass
PGI ₂ :	epoprostenol or prostacyclin
cAMP:	cyclic adenosine monophosphate
iNO:	inhaled nitric oxide
PAP:	pulmonary artery pressure
ICU:	intensive care unit
sPAP:	systolic pulmonary artery pressure
DSB:	difficult separation from bypass
PADP:	pulmonary artery diastolic pressure
PCWP:	pulmonary artery capillary wedge pressure

INTRODUCTION

Pulmonary hypertension (PH) is associated with an increase in morbidity and mortality in patients undergoing cardiac surgery. [58] Pulmonary hypertension increases right ventricular work, and right ventricular dysfunction after cardiopulmonary bypass (CPB) and carries a poor prognosis, with a perioperative mortality ranging from 44% to 86%. [5]

Several pharmacological agents can be used in cardiac surgery in order to reduce PH. [9] Inhaled epoprostenol and inhaled milrinone have been used successfully for that purpose. [137, 138, 150] Epoprostenol or prostacyclin (PGI_2) is an endogenous prostaglandin derived from arachidonic acid metabolism through the cyclooxygenase pathway in the vascular endothelium. [173, 174] Milrinone is a phosphodiesterase III inhibitor. Given intravenously, milrinone induces positive cardiac inotropy and systemic vasorelaxation. Both milrinone and epoprostenol increase intracellular cyclic adenosine monophosphate (cAMP) concentration, which leads to decreased free intracellular calcium concentration through different mechanisms. This results in vascular dilatation, inhibition of endothelin secretion, inhibition of platelet aggregation, and inhibition of leukocyte adhesion to the endothelium.

However, intravenous administration is limited by systemic hypotension because of nonselective vasodilation and by hypoxemia through worsening of intrapulmonary shunt caused by inhibition of hypoxic pulmonary vasoconstriction. [175, 176] When administered by inhalation, PGI_2 and milrinone appears to be selective pulmonary vasodilator comparable with inhaled nitric oxide (iNO). Both agents decrease pulmonary artery pressure (PAP) without causing systemic hypotension.

Combined inhalation therapy with milrinone and epoprostenol has been used before CPB in cardiac surgery in only a few centers. [137] The combination of drugs was shown to be more effective in reducing PH than when used alone. However, only one study has evaluated the impact of using

these medications on hemodynamic parameters. [137] Furthermore, animal and human experience from our center have suggested that administration of inhaled prostacyclin or inhaled milrinone could prevent the pulmonary reperfusion injury observed after CPB. [146, 177] Preliminary experience in cardiac surgical patients suggests that it could reduce vasoactive requirements after CPB. However, experience with combined inhaled prostacyclin and milrinone administered before CPB has not been reported.

The aim of this retrospective study is to determine whether the combined administration of milrinone and epoprostenol, given in inhalation before CPB, has a beneficial effect on hemodynamic parameter and vasoactive requirements during the weaning of CPB and at the intensive care unit (ICU) in high risk patients with PH. Hospital length of stay and mortality were also evaluated.

METHODS

After approval from the local ethics and research committee, we retrospectively reviewed the files of the last 40 consecutive patients with PH undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) in whom inhaled milrinone and epoprostenol have been given before CPB (group 1). Those 40 patients were compared to 20 consecutive patients with PH in the same period of time (between 2004 and 2008) (group 2). Patients were considered to have PH if systolic pulmonary artery pressure (sPAP) was greater than 30 mm Hg or mean pulmonary artery pressure was greater than 25 mm Hg estimated using Doppler echocardiography or right side catheterization. This was confirmed in the operating room after insertion of a pulmonary artery catheter before induction of general anaesthesia. The Parsonnet score were calculated for all patients: [58] in the original paper, an additive score of 0-4 translated to an average operative mortality of 1% (low risk); a score of 5-9 an operative mortality of 5% (elevated risk); a score of 10 – 14 a mortality of 9%

(significantly elevated risk), a score of 15 – 19 a mortality of 17% (high risk) and a score of over 19 a mortality of 31% (very high risk). [178]

Epoprostenol (Flolan; Glaxo-Wellcome Inc., Mississauga, Ontario, Canada) was given as epoprostenol salt 1.5 mg dissolved in sterile glycine buffer diluent, for a concentration of 15 µg/mL as previously described. [138] Each patient received 4 mL of a solution containing PGI₂. Five milligrams (1 mg/ml) of inhaled milrinone (Primacor, Sanofi-Synthelabo Canada Inc., Markham, Ontario, Canada) were administered, resulting in a dose ranging from 50 to 80 µg/kg, over 5 min. [150] Both drugs were administered through an ultrasonic nebuliser attached to the inspiratory limb of the ventilator near the endotracheal tube.

Preoperative and operative characteristics were collected as well as postoperative hemodynamic status during weaning from CPB support and at 12 h and 24 h postoperatively. Hospital stay and mortality were analyzed. Difficult separation from bypass (DSB) was defined as systolic blood pressure < 80 mmHg, confirmed by central measurement (femoral or aortic); pulmonary artery diastolic pressure (PADP) or pulmonary artery capillary wedge pressure (PCWP) > 15 mmHg during progressive weaning from CPB; and the use of inotropic or vasopressive support (norepinephrine > 4 mg/ min, epinephrine > 2 mg/min, dobutamine > 2 mg/kg/min) for at least 1 h, new intra-aortic balloon pump requirement (IABP) or CPB reinitiation for hemodynamic reason.

Statistical Analysis.

Results are expressed as mean ± SD (standard deviation), or median (min, max), for continuous variables, and as frequency (%) for categorical variables. The two groups were compared using t-test or Wilcoxon-Mann-Whitney test for continuous variables and Pearson chi-square test for categorical variables. A multivariate model was applied to compare both groups

while considering significantly different covariates. A P-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with SAS version 9.2.

RESULTS

Patient population and pre-operative data

The pre-operative, intraoperative and postoperative characteristics of the population are summarised in Table 1. There were no significant differences between the groups in terms of age, Parsonnet score and other risk factors such as recent myocardial infarction, unstable angina, dilated left ventricle, high blood pressure, diabetes and peripheral vascular disease. This represented a very high risk surgical population with an estimated risk of mortality of 31 % using the Parsonnet risk stratification. However, there were more men with a higher body weight and height in the treatment group and also more patients in NYHA functional class IV ($p = 0.0135$).

In hospital data

The mean CPB and cross-clamp times were similar. There were no significant differences in terms of procedure between the groups. Seventeen percent (17%) of the procedure were redos, 43% were isolated mitral valve surgery, 18% isolated aortic valve surgery, 25% double valves surgery, 3% triple valve surgery, 26% received concomitant revascularisation, 1.6% isolated tricuspid valve surgery, 1.6% aortic surgery and 5% isolated revascularisation surgery.

Difficult separation from CPB occurred in 73.2% and 75% in group 1 and 2 respectively. Vasoactive requirements was reduced at 12 (35.9% vs. 73.7% $p = 0.005$) and 24 hours (25.6% vs. 57.9% $p = 0.007$) post-operatively in patients exposed to the inhaled agents before CPB.

The hospital length of stay was similar in both groups as well as the hospital mortality.

Follow-up data

One-year follow up was 87 % complete. The 1-year mortality was 14.3% in group 1 and 15% in group 2.

DISCUSSION

The aim of this study was to determine whether the combination of milrinone and epoprostenol, given in inhalation before CPB had a beneficial effect after CPB and in the ICU in high risk patients with pre-operative PH. The major findings of this study are: 1) Inhaled prostacyclin and milrinone reduced vasoactive requirements in the ICU in the first 24 hours. 2) The advantage in hemodynamic parameters observed in the ICU for the treatment group did not translate into a shorter hospital length of stay or mortality benefit. 3) The risk of the surgery estimated by the Parsonnet score was higher than the observed hospital mortality in the cohort of high risk patients with PH.

The combination of inhaled milrinone and epoprostenol has been studied by just a few authors. Haraldsson *et al.* were the first to report on inhaled milrinone as a therapeutic modality in patients with pulmonary hypertension and they studied the potential additive pulmonary vasodilatory effects of inhaled milrinone when combined with inhaled PGI₂ in patients with PH after cardiac surgery or heart transplantation. This combination resulted in a further significant decrease of 8% in pulmonary vascular resistance and increased the stroke volume compared with inhaled PGI₂ alone. A double nebulizer system to deliver inhaled PGI₂ and milrinone simultaneously from 1 oxygen source has been developed to improve right-heart dynamics after cardiac surgery without any apparent complications. [179]

Difficult separation from bypass was defined as systolic blood pressure < 80 mmHg, confirmed by central measurement (femoral or aortic); PADP or PCWP > 15 mmHg during progressive weaning from CPB; and the use of inotropic or vasopressive support for at least 1 h, new intra-aortic balloon pump or the necessity of CPB reinitiation. Using this definition, there was no significant difference in the two study groups. This could be explained by the definition itself which includes a large span of severity of difficult weaning from CPB. A study by Robitaille *et al.* looked at the predictors of mortality and hemodynamic complications after cardiac surgery. They included as a composite index death, unexpected cardiac arrest, presence of vasoactive drugs for more than 24 hours postoperatively or the use of an IABP not inserted preoperatively. Using this definition, they found that postoperative hemodynamic complications were encountered more often in patients with difficult separation from CPB. [107] Lamarche *et al.* compared the effect of inhaled milrinone before and after CPB. [150] They observed that administration of a single bolus of inhaled milrinone before initiation of CPB was associated with a lower rate of CPB reinitiation compared to those receiving inhaled milrinone after CPB. Moreover, inhaled milrinone given before CPB did not allow an easier separation from CPB using the same definition than in the present study. However, they use the term extreme difficult weaning from CPB which was defined as the use of more than two inotropes, need for introduction of an IABP or reinitiation of CPB and found in a univariate analysis that inhaled milrinone administration before CPB initiation was a protective factor. Haché *et al.* studied 60 patients receiving inhaled epoprostenol or placebo before CPB. They found that inhalation of epoprostenol significantly reduced the indexed right ventricular stroke and sPAP. The effect was correlated with the severity of pulmonary hypertension. [138] Our hypothesis is that the reduced pulmonary resistances and improved right ventricular function without systemic hypotension are the primary mechanisms by which inhaled milrinone and epoprostenol exert their hemodynamic benefit in cardiac surgery and allow easier weaning and

separation from CPB. A significant reduction in vasoactive support in the ICU during the first 24 hours after cardiac surgery was observed in the present study. The principal factor that prevented the present study to demonstrate a difference in the difficult separation from CPB was the definition used as previously mentioned. However other factors have to be taken in consideration: the mean Parsonnet score was similar between the two groups but there were more men with greater height and weight in the treatment group. Considering the fact that the female gender adds 6 points to the Parsonnet score, women and men with identical scores will imply that men are be more at risk for surgery. This factor in addition to a higher rate of patients in NYHA class IV in the treatment group could mean that the treatment group was at higher risk for surgery.

Although inotropes have been demonstrated to improve hemodynamic and measured physiological variables, [180] they may contribute to an increased mortality and morbidity by increasing risk of cardiac arrhythmias and ischemia. In an observational study, postoperative inotrope use was associated with an increased hospital mortality and renal dysfunction in cardiac surgery patients. The relationship between inotrope exposure and poor outcomes remained significant after adjusting for differences in Parsonnet score, left ventricular ejection fraction, perioperative IABP use, CPB time, reoperation and cardiac index. [181] Furthermore, the use of catecholamine has been associated with reduced metabolic efficiency by promoting fatty acid oxidation over that of glucose which may be a further impediment to optimal cardiac performance. Catecholamine use has also been associated with bacterial growth, insulin resistance and hyperglycemia, all of which may contribute to poor outcomes. [182] .

Overall hospital mortality was 10% in our study population compared to an estimated risk of over 31% by the Parsonnet score. A criticism of the Parsonnet score is that it often over predicts mortality. [183] One of the reasons is due to the age of the Parsonnet score. The predictive accuracy has been

diminished as a result of advancement in surgical and medical techniques. [184] It has also been raised by some that the Parsonnet score may includes factors that are not associated with mortality and fails to include some variables such as pulmonary hypertension that are known to be predictive of mortality. [185, 186]

CONCLUSION

Administration of both inhaled epoprostenol and inhaled milrinone before CPB did reduce vasoactive requirement significantly in the ICU during the first 24 hours. The importance of this advantage on survival remains to be studied in a larger group of patients.

Table 1 Preoperative, intraoperative and postoperative characteristics

		Group 1	Group 2	p
		Treatment	Control	
		N = 40	N = 20	
Preoperative parameters				
	Age	62.5 ± 12	64.3 ± 11	0.6078
	Male %	70.7	34.3	0.0077
	Weight	79.1 ± 17.2	68.6 ± 16.8	0.0282
	Height	168.5 ± 9.5	160.5 ± 8.3	0.002
	Recent MI (%)	39.02	25	0.2792
	UA (%)	21.95	10	0.2544
	Dilated LV (%)	46.34	50	0.7882
	Hypertension (%)	60.98	55	0.656
	Db (%)	34.15	30	0.7461
	PVD (%)	21.95	35	0.2768
	NYHA IV	24.39	0	0.0135
	Parsonnet	34.9 ± 11	32.3 ± 8	0.3806
	MPAP	38.4 ± 9.8	36.4 ± 10.6	0.6740
Intraoperative parameters				
	CPB time (min)	131.8 ± 57	135.1 ± 53	0.8335
	CrossClamp time (min)	95.9 ± 49	91.4 ± 35	0.7145
	Redo (%)	33	20	0.4652
	Difficult separation from CPB.(%)	73.17	75	0.8788
Postoperative parameters				
	Pressor at 12h	35.9	73.68	0.0059
	Pressor at 24h	25.64	57.89	0.0074
	Median LOS	8.5 (7-15)	10 (6-13)	0.4428
	Hospital mortality (%)	9.76	10	0.976
	1-y mortality (%)	14.63	15	0.9698

MI: myocardial infarction, UA: unstable angina, LV: Left ventricle, , Db: Diabetes, PVD: Peripheral vascular disease, NYHA: New York Heart Association, CPB: Cardiopulmonary bypass, LOS: length of stay, MPAP: mean pulmonary artery pressure

Chapitre 13 Discussion

Le premier objectif du présent travail a été de déterminer s'il était possible d'optimiser l'administration de la milrinone inhalée. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons utilisé un modèle porcin avec CEC pour comparer l'efficacité de la milrinone administrée avec 2 nébulisateurs différents : le premier est le nébulisateur standard à simple jet utilisé majoritairement en salle d'opération, aux soins intensifs et à l'urgence. Le deuxième est un nouveau nébulisateur ultrasonique.

Le deuxième objectif du présent travail était de déterminer si la combinaison de 2 vasodilatateurs administrés par inhalation, soit la milrinone et l'époprosténol, améliorerait les paramètres hémodynamiques des patients ayant de l'HTP après une chirurgie cardiaque. Pour vérifier cette hypothèse, nous avons révisé les dossiers des 40 derniers patients atteints d'HP ayant subi une chirurgie cardiaque à l'Institut de cardiologie de Montréal et les avons comparés à 20 patients ayant des caractéristiques semblables mais n'ayant eu aucune médication par inhalation.

Durant nos expérimentations animales, nous avons observé que la milrinone inhalée administrée avant la CEC améliorait les paramètres hémodynamiques et d'oxygénation après la CEC. De plus, la milrinone inhalée améliore la fonction de l'endothélium de l'artère pulmonaire démontrée ici par une meilleure relaxation en réponse à l'ACH et la BK. Les études de la réactivité vasculaire médiée par l'endothélium étaient toutes favorables dans le groupe ayant reçu la milrinone avec le nébulisateur ultrasonique.

Dans notre revue rétrospective des patients atteints d'HTP, nous avons observé que la combinaison de milrinone et d'époprosténol inhalé ne réduisait pas le taux de séparation difficile de la CEC. Par contre, la combinaison de ces deux molécules a permis une réduction significative des besoins de médicaments vasoactifs durant les 24 premières heures après l'opération.

5.1 Milrinone en inhalation ou intraveineux

L'intérêt pour la milrinone en chirurgie cardiaque est grandissant. Plusieurs avantages par son utilisation sous la forme inhalée ont été notés. En effet, en administrant la milrinone directement dans les voies respiratoires, son effet est maximal pour le parenchyme pulmonaire et sans absorption importante systémique évitant ainsi ses effets secondaires. Ces avantages se manifestent premièrement sur les paramètres hémodynamiques en diminuant la pression dans le lit pulmonaire sans diminuer la pression systémique. Deuxièmement, son administration en nébulisation permet à la milrinone d'être absorbée dans toutes les régions ventilées évitant ainsi une aggravation de l'hypoxémie en créant une augmentation du mismatch entre la ventilation et la perfusion observée après l'administration de milrinone intraveineuse. Un autre avantage majeur de la forme inhalée en chirurgie cardiaque est son effet protecteur au niveau de l'endothélium de l'artère pulmonaire.

5.2 Timing idéal pour la thérapie d'inhalation

La milrinone inhalée peut être administrées avant ou après la CEC. L'utilisation de la milrinone avant la CEC a été démontrée être plus efficace pour diminuer le taux de sevrage difficile de la CEC après la chirurgie cardiaque. Cette différence est probablement due à une meilleure distribution et pénétration du médicament dans le parenchyme vasculaire pulmonaire avant la CEC lorsque les poumons présentent moins d'atélectasie, d'inflammation ou d'œdème interstitiel après la CEC.

5.3 L'importance du type de nébulisateur

Dans notre modèle expérimental, le nébulisateur ultrasonique s'est montré plus avantageux que le nébulisateur standard surtout au niveau de

l'amélioration de la fonction de l'endothélium de l'artère pulmonaire. Les avantages du nébulisateur ultrasonique peuvent être expliqués par plusieurs mécanismes. Premièrement, la production d'aérosol est continue avec le nébulisateur ultrasonique contrairement à seulement en phase inspiratoire avec le nébulisateur standard. Ce phénomène permet à la chambre du nébulisateur du circuit respiratoire de se remplir avant l'inspiration optimisant ainsi la livraison du médicament dans les voies respiratoires. Deuxièmement, la taille des particules a probablement un rôle important dans la distribution et l'absorption du médicament. Une particule doit avoir un diamètre de 5 μm ou moins pour être respirable chez l'adulte. Le nébulisateur standard produit des particules de l'ordre de 5 μm comparativement à l'ultrasonique qui peut en produire jusqu'à 2,7 μm . Les particules de plus petites tailles sont moins propices à la condensation et permettent surtout une déposition plus uniforme dans l'arbre respiratoire distal.

5.4 La combinaison d'agent inhalé

Nous avons observé un avantage hémodynamique de l'utilisation de la combinaison de la milrinone et de l'époprosténol inhalés. Cet avantage c'est traduit par une diminution des besoins en vasopresseurs durant les premiers 24 heures après la chirurgie cardiaque. Cet avantage hémodynamique s'explique probablement par la réduction des résistances vasculaires pulmonaires et secondairement par l'amélioration de la fonction du ventricule droit sans aucun effet hypotenseur systémique. De plus, puisque l'effet vasodilatateur de la milrinone et de l'époprosténol est secondaire à l'augmentation de la concentration l'AMPc dans les cellules musculaires lisses mais que leur mécanisme d'action est différent, l'effet additif est probablement meilleur que l'augmentation seule de la dose d'un des médicaments.

Plusieurs thérapies ont été combinées pour maximiser la réduction de la MPAP. Par exemple, l'addition de treprostinil inhalé (un analogue de PGI_2) à

une thérapie orale de bosantan (un antagoniste de l'endothéline-1) ou de sildénafil (un inhibiteur de la phosphodiesterase de type V) peut améliorer la capacité fonctionnelle des patients souffrant d'HTP. [152] De plus, l'addition du sildénafil oral à l'époprosténol intraveineux améliore aussi la capacité d'exercice et la l'amélioration clinique des patients ayant de l'HTP. [153] Haraldson *et al.* sont les seuls à avoir étudié chez l'humain la combinaison de deux agents inhalés pour réduire la pression de l'artère pulmonaire, soit la milrinone et la prostacycline inhalées. Cette combinaison a entraîné une réduction significative de 30% de la résistance des vaisseaux pulmonaires et une augmentation du volume éjecté du ventricule gauche comparativement au groupe ayant reçu iEpo seul. La résistance systémique et la MAP n'ont pas diminuées durant l'inhalation des 2 médicaments. [137] Kumar *et al.* ont étudié la combinaison de iMil et iEpo sur un modèle de brebis avec HTP induite par L-NAME. Ils ont observé que la combinaison des deux agents ont diminués de façon significative la PAP et la RVP comparativement aux agents utilisés séparément. [187]

5.5 Projet en cours et améliorations futures

Tel que décrit dans la section méthode de l'article #1 Superior efficacy of ultrasonic nebulisation of milrinone administration in cardiac surgery, le cathéter de l'artère pulmonaire ou Swan Ganz est la méthode utilisée pour mesurer les paramètres physiologiques quantitatifs soit les pressions dans les chambres cardiaques et calculer le débit cardiaque et les résistances pulmonaires et systémiques. Le cathéter de l'artère pulmonaire est un cathéter long de 110 cm composé de 2 canaux internes. Le premier ouvrant à l'extrémité du cathéter dans l'artère pulmonaire et le deuxième à 30 cm de l'extrémité ce qui le situe environ à l'embouchure de l'oreillette droite. Le cathéter possède aussi un thermomètre à 4 cm de son extrémité qui peut mesurer la température corporelle ou le flot du passage d'un liquide froid qui est injecté par le port

proximal afin d'estimer le débit cardiaque par méthode de thermodilution. En clinique, le cathéter de l'artère pulmonaire peut être un outil très intéressant si les valeurs sont bien interprétées à la lumière de la situation clinique. En recherche, l'utilisation du cathéter de l'artère pulmonaire nous permet de monitorer les pressions dans les chambres cardiaques droites et d'estimer la pression de l'oreillette gauche avant, durant la CEC et pendant la reperfusion. Son utilité est excellente pour étudier les changements de pression dans le lit pulmonaire mais ne nous permet pas de bien évaluer les paramètres dynamiques du fonctionnement des ventricules droit et gauche. Nous avons donc en 2009 intégré à notre modèle de recherche l'échographie à thorax ouvert durant nos expériences. Les mesures échographiques sont prises avant et après l'administration d'un médicament (avant la CEC) et durant la phase de reperfusion après la CEC. Elles permettent une meilleure évaluation des paramètres de fonction globale et régionale, systolique et diastolique des ventricules droit et gauche. L'ajout de l'échographie nous permettra d'évaluer plus précisément les effets cardiovasculaires des interventions pharmacologiques avant et après l'initiation de la CEC.

Conclusion

La thérapie par inhalation en chirurgie cardiaque est une modalité de traitement en évolution. Les travaux précédents ont démontré que la milrinone et l'époprosténol inhalé amélioraient la fonction de l'endothélium de l'artère pulmonaire après la CEC dans un modèle porcin. Des études humaines ont aussi démontré leurs avantages hémodynamiques lors de la séparation de la CEC. D'autres investigations ont déterminé que l'administration de la milrinone inhalée est bénéfique lorsque donnée avant la CEC.

Nos observations dans ce mémoire ont été que l'utilisation d'un nébulisateur ultrasonique a un impact favorable sur la dysfonction endothéliale induite par la CEC lorsque comparée à son mode d'inhalation standard. De plus, l'administration combinée des deux agents pharmacologiques, soit la milrinone et l'époprosténol, en inhalation permet de diminuer les besoins en vasopresseurs durant les premières heures après une chirurgie cardiaque.

Ces observations pourront contribuer à l'amélioration continue des traitements par inhalation en chirurgie cardiaque.

Bibliographie

1. Herbertson, M., *Recombinant activated factor VII in cardiac surgery*. Blood Coagul Fibrinolysis, 2004. **15 Suppl 1**: p. S31-2.
2. Aronow, W.S., *Heart disease and aging*. Med Clin North Am, 2006. **90**(5): p. 849-62.
3. Tremblay, N.A., et al., *A simple classification of the risk in cardiac surgery: the first decade*. Can J Anaesth, 1993. **40**(2): p. 103-11.
4. Reichert, C.L., et al., *Prognostic value of biventricular function in hypotensive patients after cardiac surgery as assessed by transesophageal echocardiography*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1992. **6**(4): p. 429-32.
5. Davila-Roman, V.G., et al., *Right ventricular dysfunction in low output syndrome after cardiac operations: assessment by transesophageal echocardiography*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(4): p. 1081-6.
6. Kaul, T.K. and B.L. Fields, *Postoperative acute refractory right ventricular failure: incidence, pathogenesis, management and prognosis*. Cardiovasc Surg, 2000. **8**(1): p. 1-9.
7. Ochiai, Y., et al., *Predictors of severe right ventricular failure after implantable left ventricular assist device insertion: analysis of 245 patients*. Circulation, 2002. **106**(12 Suppl 1): p. I198-202.
8. Moazami, N., et al., *Mechanical support for isolated right ventricular failure in patients after cardiectomy*. J Heart Lung Transplant, 2004. **23**(12): p. 1371-5.
9. Denault, A., et al., *Pulmonary hypertension in cardiac surgery*. Curr Cardiol Rev, 2010. **6**(1): p. 1-14.
10. Vanhoutte, P.M., *Platelets, endothelium and blood vessel wall*. Experientia, 1988. **44**(2): p. 105-9.
11. Augustin, H.G., D.H. Kozian, and R.C. Johnson, *Differentiation of endothelial cells: analysis of the constitutive and activated endothelial cell phenotypes*. Bioessays, 1994. **16**(12): p. 901-6.
12. Lampugnani, M.G. and E. Dejana, *Interendothelial junctions: structure, signalling and functional roles*. Curr Opin Cell Biol, 1997. **9**(5): p. 674-82.
13. Lum, H. and A.B. Malik, *Mechanisms of increased endothelial permeability*. Can J Physiol Pharmacol, 1996. **74**(7): p. 787-800.
14. Furchgott, R.F. and J.V. Zawadzki, *The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine*. Nature, 1980. **288**(5789): p. 373-6.
15. Ignarro, L.J., et al., *Endothelium-derived relaxing factor from pulmonary artery and vein possesses pharmacologic and chemical properties identical to those of nitric oxide radical*. Circ Res, 1987. **61**(6): p. 866-79.

16. Stamler, J.S., D.J. Singel, and J. Loscalzo, *Biochemistry of nitric oxide and its redox-activated forms*. Science, 1992. **258**(5090): p. 1898-902.
17. Taylor, B.S., L.H. Alarcon, and T.R. Billiar, *Inducible nitric oxide synthase in the liver: regulation and function*. Biochemistry (Mosc), 1998. **63**(7): p. 766-81.
18. Kone, B.C., *Localization and regulation of nitric oxide synthase isoforms in the kidney*. Semin Nephrol, 1999. **19**(3): p. 230-41.
19. Moncada, S., R.M. Palmer, and E.A. Higgs, *Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology*. Pharmacol Rev, 1991. **43**(2): p. 109-42.
20. Arnold, W.P., et al., *Nitric oxide activates guanylate cyclase and increases guanosine 3':5'-cyclic monophosphate levels in various tissue preparations*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1977. **74**(8): p. 3203-7.
21. Loscalzo, J. and G. Welch, *Nitric oxide and its role in the cardiovascular system*. Prog Cardiovasc Dis, 1995. **38**(2): p. 87-104.
22. Gryglewski, R.J., *Interactions between endothelial mediators*. Pharmacol Toxicol, 1995. **77**(1): p. 1-9.
23. Bonetti, P.O., L.O. Lerman, and A. Lerman, *Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(2): p. 168-75.
24. Vanhoutte, P.M., M. Feletou, and S. Taddei, *Endothelium-dependent contractions in hypertension*. Br J Pharmacol, 2005. **144**(4): p. 449-58.
25. Vanhoutte, P.M. and B. Eber, *Endothelium-derived relaxing and contracting factors*. Wien Klin Wochenschr, 1991. **103**(14): p. 405-11.
26. Vanhoutte, P.M. and C.M. Boulanger, *Endothelium-dependent responses in hypertension*. Hypertens Res, 1995. **18**(2): p. 87-98.
27. Vanhoutte, P.M., *Endothelium-dependent responses in congestive heart failure*. J Mol Cell Cardiol, 1996. **28**(11): p. 2233-40.
28. Vanhoutte, P.M., *[Vascular endothelium and vasomotor tonus]*. Rev Med Liege, 1995. **50**(10): p. 418-26.
29. Flavahan, N.A. and P.M. Vanhoutte, *G-proteins and endothelial responses*. Blood Vessels, 1990. **27**(2-5): p. 218-29.
30. Flavahan, N.A. and P.M. Vanhoutte, *Endothelial cell signaling and endothelial dysfunction*. Am J Hypertens, 1995. **8**(5 Pt 2): p. 28S-41S.
31. MacLouf, J., G. Folco, and C. Patrono, *Eicosanoids and iso-eicosanoids: constitutive, inducible and transcellular biosynthesis in vascular disease*. Thromb Haemost, 1998. **79**(4): p. 691-705.
32. Ding, H. and C.R. Triggle, *Novel endothelium-derived relaxing factors. Identification of factors and cellular targets*. J Pharmacol Toxicol Methods, 2000. **44**(2): p. 441-52.
33. Popp, R., I. Fleming, and R. Busse, *Pulsatile stretch in coronary arteries elicits release of endothelium-derived hyperpolarizing factor: a modulator of arterial compliance*. Circ Res, 1998. **82**(6): p. 696-703.
34. Urakami-Harasawa, L., et al., *Importance of endothelium-derived hyperpolarizing factor in human arteries*. J Clin Invest, 1997. **100**(11): p. 2793-9.

35. Yanagisawa, M., et al., *A novel peptide vasoconstrictor, endothelin, is produced by vascular endothelium and modulates smooth muscle Ca²⁺ channels*. J Hypertens Suppl, 1988. **6**(4): p. S188-91.
36. Yanagisawa, M., et al., *Primary structure, synthesis, and biological activity of rat endothelin, an endothelium-derived vasoconstrictor peptide*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1988. **85**(18): p. 6964-7.
37. Xu, D., et al., *ECE-1: a membrane-bound metalloprotease that catalyzes the proteolytic activation of big endothelin-1*. Cell, 1994. **78**(3): p. 473-85.
38. Schiffrin, E.L. and R.M. Touyz, *Vascular biology of endothelin*. J Cardiovasc Pharmacol, 1998. **32 Suppl 3**: p. S2-13.
39. Lerman, A., et al., *Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis*. N Engl J Med, 1991. **325**(14): p. 997-1001.
40. Lerman, A., et al., *Plasma endothelin concentrations in humans with end-stage heart failure and after heart transplantation*. J Am Coll Cardiol, 1992. **20**(4): p. 849-53.
41. Ishizuka, T., et al., *Endothelin-1 enhances vascular cell adhesion molecule-1 expression in tumor necrosis factor alpha-stimulated vascular endothelial cells*. Eur J Pharmacol, 1999. **369**(2): p. 237-45.
42. Hofman, F.M., et al., *Endothelin-1 induces production of the neutrophil chemotactic factor interleukin-8 by human brain-derived endothelial cells*. Blood, 1998. **92**(9): p. 3064-72.
43. Cannon, R.O., 3rd, *Role of nitric oxide in cardiovascular disease: focus on the endothelium*. Clin Chem, 1998. **44**(8 Pt 2): p. 1809-19.
44. Gryglewski, R.J., et al., *Prostacyclin, nitric oxide, and atherosclerosis*. Ann N Y Acad Sci, 1995. **748**: p. 194-206; discussion 206-7.
45. Mann, K.G., *Thrombosis: theoretical considerations*. Am J Clin Nutr, 1997. **65**(5 Suppl): p. 1657S-1664S.
46. Rosenberg, R.D. and J.S. Rosenberg, *Natural anticoagulant mechanisms*. J Clin Invest, 1984. **74**(1): p. 1-6.
47. Ross, R., *Atherosclerosis is an inflammatory disease*. Am Heart J, 1999. **138**(5 Pt 2): p. S419-20.
48. Miller, B.J., et al., *The production and repair of interatrial septal defects under direct vision with the assistance of an extracorporeal pump-oxygenator circuit*. J Thorac Surg, 1953. **26**(6): p. 598-616; discussion 631-2.
49. Nilsson, L., et al., *Heparin-coated equipment reduces complement activation during cardiopulmonary bypass in the pig*. Artif Organs, 1990. **14**(1): p. 46-8.
50. Kirklin, J.K., et al., *Complement and the damaging effects of cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1983. **86**(6): p. 845-57.
51. Downing, S.W. and L.H. Edmunds, Jr., *Release of vasoactive substances during cardiopulmonary bypass*. Ann Thorac Surg, 1992. **54**(6): p. 1236-43.

52. van Belle, A.F., et al., *Postoperative pulmonary function abnormalities after coronary artery bypass surgery*. Respir Med, 1992. **86**(3): p. 195-9.
53. Hilberman, M., et al., *Sequential pathophysiological changes characterizing the progression from renal dysfunction to acute renal failure following cardiac operation*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1980. **79**(6): p. 838-44.
54. Roach, G.W., et al., *Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators*. N Engl J Med, 1996. **335**(25): p. 1857-63.
55. Bick, R.L., W.R. Schmalhorst, and N.R. Arbegast, *Alterations of hemostasis associated with cardiopulmonary bypass*. Thromb Res, 1976. **8**(3): p. 285-302.
56. Gillinov, A.M., et al., *Neutrophil adhesion molecule expression during cardiopulmonary bypass with bubble and membrane oxygenators*. Ann Thorac Surg, 1993. **56**(4): p. 847-53.
57. Hennein, H.A., et al., *Relationship of the proinflammatory cytokines to myocardial ischemia and dysfunction after uncomplicated coronary revascularization*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1994. **108**(4): p. 626-35.
58. Bernstein, A.D. and V. Parsonnet, *Bedside estimation of risk as an aid for decision-making in cardiac surgery*. Ann Thorac Surg, 2000. **69**(3): p. 823-8.
59. Royston, D., *The inflammatory response and extracorporeal circulation*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1997. **11**(3): p. 341-54.
60. Culliford, A.T., S. Thomas, and F.C. Spencer, *Fulminating noncardiogenic pulmonary edema. A newly recognized hazard during cardiac operations*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1980. **80**(6): p. 868-75.
61. Fowler, A.A., et al., *Adult respiratory distress syndrome: risk with common predispositions*. Ann Intern Med, 1983. **98**(5 Pt 1): p. 593-7.
62. Hashim, S.W., et al., *Noncardiogenic pulmonary edema after cardiopulmonary bypass. An anaphylactic reaction to fresh frozen plasma*. Am J Surg, 1984. **147**(4): p. 560-4.
63. Llamas, R. and H.J. Forthman, *Respiratory distress syndrome in the adult after cardiopulmonary bypass. A successful therapeutic approach*. JAMA, 1973. **225**(10): p. 1183-6.
64. Olinger, G.N., R.M. Becker, and L.I. Bonchek, *Noncardiogenic pulmonary edema and peripheral vascular collapse following cardiopulmonary bypass: rare protamine reaction?* Ann Thorac Surg, 1980. **29**(1): p. 20-5.
65. Conti, V.R. and C. McQuitty, *Vasodilation and cardiopulmonary bypass: the role of bradykinin and the pulmonary vascular endothelium*. Chest, 2001. **120**(6): p. 1759-61.
66. Wasowicz, M., et al., *Ultrastructural changes in the lung alveoli after cardiac surgical operations with the use of cardiopulmonary bypass (CPB)*. Pol J Pathol, 1999. **50**(3): p. 189-96.

67. Chenoweth, D.E., *The properties of human C5a anaphylatoxin. The significance of C5a formation during hemodialysis.* Contrib Nephrol, 1987. **59**: p. 51-71.
68. Ng, C.S., et al., *Pulmonary dysfunction after cardiac surgery.* Chest, 2002. **121**(4): p. 1269-77.
69. Tonz, M., et al., *Acute lung injury during cardiopulmonary bypass. Are the neutrophils responsible?* Chest, 1995. **108**(6): p. 1551-6.
70. Kotani, N., et al., *Neutrophil number and interleukin-8 and elastase concentrations in bronchoalveolar lavage fluid correlate with decreased arterial oxygenation after cardiopulmonary bypass.* Anesth Analg, 2000. **90**(5): p. 1046-51.
71. Carney, D.E., et al., *Matrix metalloproteinase inhibitor prevents acute lung injury after cardiopulmonary bypass.* Circulation, 1999. **100**(4): p. 400-6.
72. Diegeler, A., et al., *Humoral immune response during coronary artery bypass grafting: A comparison of limited approach, "off-pump" technique, and conventional cardiopulmonary bypass.* Circulation, 2000. **102**(19 Suppl 3): p. III95-100.
73. Gorlach, G., et al., *Intracellular adhesion molecule-1 in patients developing pulmonary insufficiency after cardiopulmonary bypass.* Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **51**(3): p. 138-41.
74. Mathieu, P., et al., *Pulmonary metabolism of endothelin 1 during on-pump and beating heart coronary artery bypass operations.* J Thorac Cardiovasc Surg, 2001. **121**(6): p. 1137-42.
75. Reddy, V.M., et al., *Post-cardiopulmonary bypass pulmonary hypertension in lambs with increased pulmonary blood flow. A role for endothelin 1.* Circulation, 1997. **95**(4): p. 1054-61.
76. Kirshbom, P.M., et al., *Effects of cardiopulmonary bypass and circulatory arrest on endothelium-dependent vasodilation in the lung.* J Thorac Cardiovasc Surg, 1996. **111**(6): p. 1248-56.
77. Morita, K., et al., *Pulmonary vasoconstriction due to impaired nitric oxide production after cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg, 1996. **61**(6): p. 1775-80.
78. Seghaye, M.C., et al., *Endogenous nitric oxide production and atrial natriuretic peptide biological activity in infants undergoing cardiac operations.* Crit Care Med, 1997. **25**(6): p. 1063-70.
79. de Vroege, R., et al., *The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and the release of inflammatory mediators.* Anesth Analg, 2004. **98**(6): p. 1586-94, table of contents.
80. Harig, F., et al., *Reducing the post-pump syndrome by using heparin-coated circuits, steroids, or aprotinin.* Thorac Cardiovasc Surg, 1999. **47**(2): p. 111-8.
81. Ranucci, M., et al., *Beneficial effects of Duraflo II heparin-coated circuits on postperfusion lung dysfunction.* Ann Thorac Surg, 1996. **61**(1): p. 76-81.

82. Redmond, J.M., et al., *Heparin-coated bypass circuits reduce pulmonary injury*. Ann Thorac Surg, 1993. **56**(3): p. 474-8; discussion 479.
83. Watanabe, H., et al., *The influence of a heparin-coated oxygenator during cardiopulmonary bypass on postoperative lung oxygenation capacity in pediatric patients with congenital heart anomalies*. J Card Surg, 1996. **11**(6): p. 396-401.
84. Reeve, W.G., S.M. Ingram, and D.C. Smith, *Respiratory function after cardiopulmonary bypass: a comparison of bubble and membrane oxygenators*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1994. **8**(5): p. 502-8.
85. Martin, W., et al., *Respiratory dysfunction and white cell activation following cardiopulmonary bypass: comparison of membrane and bubble oxygenators*. Eur J Cardiothorac Surg, 1996. **10**(9): p. 774-83.
86. Nagashima, M., et al., *High-volume continuous hemofiltration during cardiopulmonary bypass attenuates pulmonary dysfunction in neonatal lambs after deep hypothermic circulatory arrest*. Circulation, 1998. **98**(19 Suppl): p. II378-84.
87. Bando, K., et al., *Effect of modified ultrafiltration in high-risk patients undergoing operations for congenital heart disease*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(3): p. 821-7; discussion 828.
88. Bando, K., et al., *Dilutional and modified ultrafiltration reduces pulmonary hypertension after operations for congenital heart disease: a prospective randomized study*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1998. **115**(3): p. 517-25; discussion 525-7.
89. Oliver, W.C., Jr., et al., *Hemofiltration but not steroids results in earlier tracheal extubation following cardiopulmonary bypass: a prospective, randomized double-blind trial*. Anesthesiology, 2004. **101**(2): p. 327-39.
90. Hachida, M., et al., *The role of leukocyte depletion in reducing injury to myocardium and lung during cardiopulmonary bypass*. ASAIO J, 1995. **41**(3): p. M291-4.
91. Fillinger, M.P., et al., *Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2002. **16**(2): p. 163-9.
92. Royston, D., *The serine antiprotease aprotinin (Trasylol): a novel approach to reducing postoperative bleeding*. Blood Coagul Fibrinolysis, 1990. **1**(1): p. 55-69.
93. Hill, G.E., et al., *Aprotinin reduces interleukin-8 production and lung neutrophil accumulation after cardiopulmonary bypass*. Anesth Analg, 1996. **83**(4): p. 696-700.
94. Hill, G.E., et al., *Aprotinin and methylprednisolone equally blunt cardiopulmonary bypass-induced inflammation in humans*. J Thorac Cardiovasc Surg, 1995. **110**(6): p. 1658-62.
95. Lazar, H.L., et al., *Aprotinin decreases ischemic damage during coronary revascularization*. J Card Surg, 2005. **20**(6): p. 519-23.

96. Mathias, M.A., et al., *Aprotinin improves pulmonary function during reperfusion in an isolated lung model*. Ann Thorac Surg, 2000. **70**(5): p. 1671-4.
97. Roberts, R.F., et al., *Addition of aprotinin to organ preservation solutions decreases lung reperfusion injury*. Ann Thorac Surg, 1998. **66**(1): p. 225-30.
98. Mangano, D.T., I.C. Tudor, and C. Dietzel, *The risk associated with aprotinin in cardiac surgery*. N Engl J Med, 2006. **354**(4): p. 353-65.
99. Fergusson, D.A., et al., *A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery*. N Engl J Med, 2008. **358**(22): p. 2319-31.
100. Piper, H.M., D. Garcia-Dorado, and M. Ovize, *A fresh look at reperfusion injury*. Cardiovasc Res, 1998. **38**(2): p. 291-300.
101. Hearse, D.J., S.M. Humphrey, and E.B. Chain, *Abrupt reoxygenation of the anoxic potassium-arrested perfused rat heart: a study of myocardial enzyme release*. J Mol Cell Cardiol, 1973. **5**(4): p. 395-407.
102. Zweier, J.L. and M.A. Talukder, *The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury*. Cardiovasc Res, 2006. **70**(2): p. 181-90.
103. Lemasters, J.J., et al., *The pH paradox in ischemia-reperfusion injury to cardiac myocytes*. EXS, 1996. **76**: p. 99-114.
104. Vinten-Johansen, J., *Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury*. Cardiovasc Res, 2004. **61**(3): p. 481-97.
105. Lowenstein, C.J., *Myocardial reperfusion injury*. N Engl J Med, 2007. **357**(23): p. 2409; author reply 2409-10.
106. Badesch, D.B., et al., *Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S55-66.
107. Robitaille, A., et al., *Importance of relative pulmonary hypertension in cardiac surgery: the mean systemic-to-pulmonary artery pressure ratio*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2006. **20**(3): p. 331-9.
108. Simonneau, G., et al., *Updated clinical classification of pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(1 Suppl): p. S43-54.
109. Christman, B.W., et al., *An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1992. **327**(2): p. 70-5.
110. Giaid, A., et al., *Expression of endothelin-1 in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1993. **328**(24): p. 1732-9.
111. Giaid, A. and D. Saleh, *Reduced expression of endothelial nitric oxide synthase in the lungs of patients with pulmonary hypertension*. N Engl J Med, 1995. **333**(4): p. 214-21.
112. Alexopoulos, D., et al., *Isolated chronic mitral regurgitation with preserved systolic left ventricular function and severe pulmonary hypertension*. J Am Coll Cardiol, 1989. **14**(2): p. 319-22.
113. Runo, J.R. and J.E. Loyd, *Primary pulmonary hypertension*. Lancet, 2003. **361**(9368): p. 1533-44.
114. Galie, N., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and*

- Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J, 2009. 30(20): p. 2493-537.*
115. McLaughlin, V.V., et al., *ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents and the American Heart Association: developed in collaboration with the American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, Inc., and the Pulmonary Hypertension Association. Circulation, 2009. 119(16): p. 2250-94.*
 116. Johnson, S.R., S. Mehta, and J.T. Granton, *Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. Eur Respir J, 2006. 28(5): p. 999-1004.*
 117. Mathur, P.N., et al., *Effect of digoxin on right ventricular function in severe chronic airflow obstruction. A controlled clinical trial. Ann Intern Med, 1981. 95(3): p. 283-8.*
 118. Mereles, D., et al., *Exercise and respiratory training improve exercise capacity and quality of life in patients with severe chronic pulmonary hypertension. Circulation, 2006. 114(14): p. 1482-9.*
 119. Baim, D.S., et al., *Evaluation of a new bipyridine inotropic agent--milrinone--in patients with severe congestive heart failure. N Engl J Med, 1983. 309(13): p. 748-56.*
 120. Doolan, L.A., et al., *A placebo-controlled trial verifying the efficacy of milrinone in weaning high-risk patients from cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1997. 11(1): p. 37-41.*
 121. Solina, A., et al., *A comparison of inhaled nitric oxide and milrinone for the treatment of pulmonary hypertension in adult cardiac surgery patients. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2000. 14(1): p. 12-7.*
 122. Feneck, R.O., et al., *Comparison of the hemodynamic effects of milrinone with dobutamine in patients after cardiac surgery. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2001. 15(3): p. 306-15.*
 123. Jaski, B.E., et al., *Positive inotropic and vasodilator actions of milrinone in patients with severe congestive heart failure. Dose-response relationships and comparison to nitroprusside. J Clin Invest, 1985. 75(2): p. 643-9.*
 124. Cuffe, M.S., et al., *Short-term intravenous milrinone for acute exacerbation of chronic heart failure: a randomized controlled trial. JAMA, 2002. 287(12): p. 1541-7.*
 125. Packer, M., et al., *Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. N Engl J Med, 1991. 325(21): p. 1468-75.*
 126. De Hert, S.G., et al., *Comparison of two different loading doses of milrinone for weaning from cardiopulmonary bypass. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1995. 9(3): p. 264-71.*

127. Kikura, M., et al., *The effect of milrinone on hemodynamics and left ventricular function after emergence from cardiopulmonary bypass*. Anesth Analg, 1997. **85**(1): p. 16-22.
128. Hamada, Y., et al., *Effects of single administration of a phosphodiesterase III inhibitor during cardiopulmonary bypass: comparison of milrinone and amrinone*. Jpn Circ J, 1999. **63**(8): p. 605-9.
129. Scheeren, T. and P. Radermacher, *Prostacyclin (PGI₂): new aspects of an old substance in the treatment of critically ill patients*. Intensive Care Med, 1997. **23**(2): p. 146-58.
130. Barst, R.J., et al., *A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. The Primary Pulmonary Hypertension Study Group*. N Engl J Med, 1996. **334**(5): p. 296-302.
131. McLaughlin, V.V., A. Shillington, and S. Rich, *Survival in primary pulmonary hypertension: the impact of epoprostenol therapy*. Circulation, 2002. **106**(12): p. 1477-82.
132. Kuhn, K.P., et al., *Outcome in 91 consecutive patients with pulmonary arterial hypertension receiving epoprostenol*. Am J Respir Crit Care Med, 2003. **167**(4): p. 580-6.
133. Shapiro, S.M., et al., *Primary pulmonary hypertension: improved long-term effects and survival with continuous intravenous epoprostenol infusion*. J Am Coll Cardiol, 1997. **30**(2): p. 343-9.
134. Zamanian, R.T., et al., *Management strategies for patients with pulmonary hypertension in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2007. **35**(9): p. 2037-50.
135. Granton, J. and J. Moric, *Pulmonary vasodilators--treating the right ventricle*. Anesthesiol Clin, 2008. **26**(2): p. 337-53, vii.
136. Wetzel, R.C., *Aerosolized prostacyclin. In search of the ideal pulmonary vasodilator*. Anesthesiology, 1995. **82**(6): p. 1315-7.
137. Haraldsson s, A., N. Kieler-Jensen, and S.E. Ricksten, *The additive pulmonary vasodilatory effects of inhaled prostacyclin and inhaled milrinone in postcardiac surgical patients with pulmonary hypertension*. Anesth Analg, 2001. **93**(6): p. 1439-45, table of contents.
138. Hache, M., et al., *Inhaled epoprostenol (prostacyclin) and pulmonary hypertension before cardiac surgery*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2003. **125**(3): p. 642-9.
139. Fattouch, K., et al., *Inhaled prostacyclin, nitric oxide, and nitroprusside in pulmonary hypertension after mitral valve replacement*. J Card Surg, 2005. **20**(2): p. 171-6.
140. Haraldsson, A., N. Kieler-Jensen, and S.E. Ricksten, *Inhaled prostacyclin for treatment of pulmonary hypertension after cardiac surgery or heart transplantation: a pharmacodynamic study*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 1996. **10**(7): p. 864-8.
141. Fattouch, K., et al., *Treatment of pulmonary hypertension in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a*

- randomized, prospective, double-blind study. J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2006. **7**(2): p. 119-23.
142. Della Rocca, G., et al., *Inhaled aerosolized prostacyclin and pulmonary hypertension during anesthesia for lung transplantation. Transplant Proc*, 2001. **33**(1-2): p. 1634-6.
 143. Eichelbronner, O., et al., *Aerosolized prostacyclin and inhaled nitric oxide in septic shock--different effects on splanchnic oxygenation? Intensive Care Med*, 1996. **22**(9): p. 880-7.
 144. Bein, T., et al., *Cardiovascular and pulmonary effects of aerosolized prostacyclin administration in severe respiratory failure using a ventilator nebulization system. J Cardiovasc Pharmacol*, 1996. **27**(4): p. 583-6.
 145. Buckley, M.S. and J.P. Feldman, *Inhaled epoprostenol for the treatment of pulmonary arterial hypertension in critically ill adults. Pharmacotherapy*, 2010. **30**(7): p. 728-40.
 146. Lamarche, Y., et al., *Inhaled but not intravenous milrinone prevents pulmonary endothelial dysfunction after cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg*, 2005. **130**(1): p. 83-92.
 147. Hentschel, T., et al., *Inhalation of the phosphodiesterase-3 inhibitor milrinone attenuates pulmonary hypertension in a rat model of congestive heart failure. Anesthesiology*, 2007. **106**(1): p. 124-31.
 148. Sablotzki, A., et al., *Selective pulmonary vasodilation with inhaled aerosolized milrinone in heart transplant candidates. Can J Anaesth*, 2005. **52**(10): p. 1076-82.
 149. Denault, A.Y., et al., *Inhaled milrinone: a new alternative in cardiac surgery? Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2006. **10**(4): p. 346-60.
 150. Lamarche, Y., et al., *Preliminary experience with inhaled milrinone in cardiac surgery. Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. **31**(6): p. 1081-7.
 151. Wang, H., et al., *Comparison of inhaled and intravenous milrinone in patients with pulmonary hypertension undergoing mitral valve surgery. Adv Ther*, 2009. **26**(4): p. 462-8.
 152. McLaughlin, V.V., et al., *Addition of inhaled treprostinil to oral therapy for pulmonary arterial hypertension: a randomized controlled clinical trial. J Am Coll Cardiol*, 2010. **55**(18): p. 1915-22.
 153. Simonneau, G., et al., *Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. Ann Intern Med*, 2008. **149**(8): p. 521-30.
 154. Haddad, F., et al., *Right ventricular myocardial performance index predicts perioperative mortality or circulatory failure in high-risk valvular surgery. J Am Soc Echocardiogr*, 2007. **20**(9): p. 1065-72.
 155. Voelkel, N.F., et al., *Right ventricular function and failure: report of a National Heart, Lung, and Blood Institute working group on cellular and molecular mechanisms of right heart failure. Circulation*, 2006. **114**(17): p. 1883-91.

156. Ramakrishna, G., et al., *Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality*. J Am Coll Cardiol, 2005. **45**(10): p. 1691-9.
157. D'Alonzo, G.E., et al., *Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry*. Ann Intern Med, 1991. **115**(5): p. 343-9.
158. Chin, K.M., N.H. Kim, and L.J. Rubin, *The right ventricle in pulmonary hypertension*. Coron Artery Dis, 2005. **16**(1): p. 13-8.
159. Pinzani, A., et al., *[Pre- and postoperative right cardiac insufficiency in patients with mitral or mitral-aortic valve diseases]*. Arch Mal Coeur Vaiss, 1993. **86**(1): p. 27-34.
160. Wencker, D., et al., *Preoperative predictors of late postoperative outcome among patients with nonischemic mitral regurgitation with 'high risk' descriptors and comparison with unoperated patients*. Cardiology, 2000. **93**(1-2): p. 37-42.
161. Maslow, A.D., et al., *Precardiopulmonary bypass right ventricular function is associated with poor outcome after coronary artery bypass grafting in patients with severe left ventricular systolic dysfunction*. Anesth Analg, 2002. **95**(6): p. 1507-18, table of contents.
162. Royster, R.L., et al., *Preoperative and intraoperative predictors of inotropic support and long-term outcome in patients having coronary artery bypass grafting*. Anesth Analg, 1991. **72**(6): p. 729-36.
163. McKinlay, K.H., et al., *Predictors of inotrope use during separation from cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004. **18**(4): p. 404-8.
164. Surgenor, S.D., et al., *Intraoperative red blood cell transfusion during coronary artery bypass graft surgery increases the risk of postoperative low-output heart failure*. Circulation, 2006. **114**(1 Suppl): p. I43-8.
165. Hardy, J.F., et al., *Amrinone, in combination with norepinephrine, is an effective first-line drug for difficult separation from cardiopulmonary bypass*. Can J Anaesth, 1993. **40**(6): p. 495-501.
166. Wan, S., J.L. LeClerc, and J.L. Vincent, *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass: mechanisms involved and possible therapeutic strategies*. Chest, 1997. **112**(3): p. 676-92.
167. Zhang, J., et al., *Nebulized phosphodiesterase III inhibitor during warm ischemia attenuates pulmonary ischemia-reperfusion injury*. J Heart Lung Transplant, 2009. **28**(1): p. 79-84.
168. Boyle, E.M., Jr., et al., *Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the systemic inflammatory response*. Ann Thorac Surg, 1997. **63**(1): p. 277-84.
169. O'Doherty, M.J., et al., *Delivery of a nebulized aerosol to a lung model during mechanical ventilation. Effect of ventilator settings and nebulizer type, position, and volume of fill*. Am Rev Respir Dis, 1992. **146**(2): p. 383-8.

170. Harvey, C.J., et al., *Comparison of jet and ultrasonic nebulizer pulmonary aerosol deposition during mechanical ventilation*. Eur Respir J, 1997. **10**(4): p. 905-9.
171. Malouf, J.F., et al., *Severe pulmonary hypertension in patients with severe aortic valve stenosis: clinical profile and prognostic implications*. J Am Coll Cardiol, 2002. **40**(4): p. 789-95.
172. Tuman, K.J., et al., *Morbidity and duration of ICU stay after cardiac surgery. A model for preoperative risk assessment*. Chest, 1992. **102**(1): p. 36-44.
173. Haraldsson, A., et al., *Comparison of inhaled nitric oxide and inhaled aerosolized prostacyclin in the evaluation of heart transplant candidates with elevated pulmonary vascular resistance*. Chest, 1998. **114**(3): p. 780-6.
174. Zwissler, B., et al., *Inhaled prostacyclin (PGI₂) versus inhaled nitric oxide in adult respiratory distress syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 1996. **154**(6 Pt 1): p. 1671-7.
175. Radermacher, P., et al., *Prostacyclin for the treatment of pulmonary hypertension in the adult respiratory distress syndrome: effects on pulmonary capillary pressure and ventilation-perfusion distributions*. Anesthesiology, 1990. **72**(2): p. 238-44.
176. Goldman, A.P., et al., *Nitric oxide is superior to prostacyclin for pulmonary hypertension after cardiac operations*. Ann Thorac Surg, 1995. **60**(2): p. 300-5; discussion 306.
177. Fortier, S., et al., *Inhaled prostacyclin reduces cardiopulmonary bypass-induced pulmonary endothelial dysfunction via increased cyclic adenosine monophosphate levels*. J Thorac Cardiovasc Surg, 2004. **128**(1): p. 109-16.
178. Parsonnet, V., D. Dean, and A.D. Bernstein, *A method of uniform stratification of risk for evaluating the results of surgery in acquired adult heart disease*. Circulation, 1989. **79**(6 Pt 2): p. I3-12.
179. Huang, J., M.J. Bouvette, and J. Zhou, *Simultaneous delivery of inhaled prostacyclin and milrinone through a double nebulizer system*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2011. **25**(3): p. 590-1.
180. Gillies, M., et al., *Bench-to-bedside review: Inotropic drug therapy after adult cardiac surgery -- a systematic literature review*. Crit Care, 2005. **9**(3): p. 266-79.
181. Shahin, J., et al., *The relationship between inotrope exposure, six-hour postoperative physiological variables, hospital mortality and renal dysfunction in patients undergoing cardiac surgery*. Crit Care, 2011. **15**(4): p. R162.
182. Singer, M., *Catecholamine treatment for shock--equally good or bad?* Lancet, 2007. **370**(9588): p. 636-7.
183. Ad, N., S.D. Barnett, and A.M. Speir, *The performance of the EuroSCORE and the Society of Thoracic Surgeons mortality risk score: the gender factor*. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2007. **6**(2): p. 192-5.

184. Geissler, H.J., et al., *Risk stratification in heart surgery: comparison of six score systems*. Eur J Cardiothorac Surg, 2000. **17**(4): p. 400-6.
185. Gabrielle, F., et al., *Is the Parsonnet's score a good predictive score of mortality in adult cardiac surgery: assessment by a French multicentre study*. Eur J Cardiothorac Surg, 1997. **11**(3): p. 406-14.
186. Wynne-Jones, K., et al., *Limitations of the Parsonnet score for measuring risk stratified mortality in the north west of England. The North West Regional Cardiac Surgery Audit Steering Group*. Heart, 2000. **84**(1): p. 71-8.
187. Kumar, V.H., et al., *Prostacyclin and milrinone by aerosolization improve pulmonary hemodynamics in newborn lambs with experimental pulmonary hypertension*. J Appl Physiol, 2010. **109**(3): p. 677-84.

Annexes